

ISSN 2223-2966



СОВРЕМЕННАЯ НАУКА:  
АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ  
ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ

ЕСТЕСТВЕННЫЕ  
И ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

№ 12/2 2018 (ДЕКАБРЬ)

Учредитель журнала  
Общество с ограниченной ответственностью  
**«НАУЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ»**

Журнал издается с 2011 года.

**Редакция:**

Главный редактор  
**А.В. Царегородцев**

Выпускающий редактор  
**Ю.Б. Миндлин**

Верстка  
**А.В. Романов**

Подписной индекс издания  
в каталоге агентства «Пресса России» — 80016  
В течение года можно произвести подписку  
на журнал непосредственно в редакции.

*Издатель:*

Общество с ограниченной ответственностью  
**«Научные технологии»**

*Адрес редакции и издателя:*  
109443, Москва, Волгоградский пр-т, 116-1-10  
Тел/факс: 8(495) 755-1913

E-mail: [redaktor@nauteh.ru](mailto:redaktor@nauteh.ru)  
<http://www.nauteh-journal.ru>

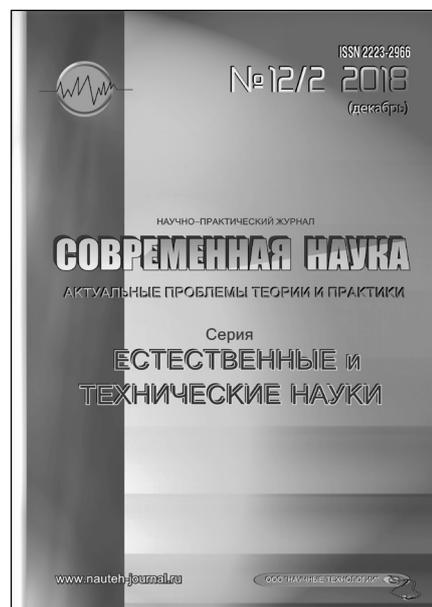
Журнал зарегистрирован Федеральной службой  
по надзору в сфере массовых коммуникаций,  
связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации  
ПИ № ФС 77-44912 от 04.05.2011 г.

Научно-практический журнал

Scientific and practical journal

(BAK - 05.11.00, 05.12.00, 05.13.00, 03.02.00, 14.01.00)



**В НОМЕРЕ:**

ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ,  
ПРИБОРОСТРОЕНИЕ, МЕТРОЛОГИЯ  
И ИНФОРМАЦИОННО-ИЗМЕРИТЕЛЬНЫЕ  
ПРИБОРЫ И СИСТЕМЫ,  
РАДИОТЕХНИКА И СВЯЗЬ,  
ИНФОРМАТИКА,  
ВЫЧИСЛИТЕЛЬНАЯ ТЕХНИКА  
И УПРАВЛЕНИЕ,  
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Авторы статей несут полную ответственность  
за точность приведенных сведений, данных и дат.

При перепечатке ссылка на журнал  
«Современная наука:  
Актуальные проблемы теории и практики» обязательна.

Журнал отпечатан в типографии  
ООО «КОПИ-ПРИНТ» тел./факс: (495) 973-8296  
Подписано в печать 25.12.2018 г. Формат 84x108 1/16  
Печать цифровая Заказ № 0000 Тираж 2000 экз.



# Редакционный совет

**Безруких Марьям Моисеевна** — д.б.н., профессор, Институт возрастной физиологии РАО

**Бекетов Сергей Валериевич** — д.б.н., ФГБНУ НИИ Пушного звероводства и кролиководства имени В.А. Афанасьева

**Грачев Николай Николаевич** — профессор, Московский государственный институт электроники и математики НИУ ВШЭ (технический университет), доктор высшей ступени в области технических наук (DoctorHabilitatus).

**Гусева Анна Ивановна** — д.т.н., профессор, Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

**Зубкова Валентина Михайловна** — д.б.н., профессор, Российский государственный социальный университет

**Квасов Андрей Иванович** — д.т.н., профессор, академик Казахской Национальной Академии естественных наук, Восточно-Казахстанский государственный технический университет им. Д.Серикбаева

**Корнеев Андрей Матиславович** — д.т.н., профессор, Липецкий государственный технический университет

**Корягина Наталья Александровна** — д.м.н., доцент, Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А.Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Кравец Бронислава Борисовна** — д.м.н., профессор, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Кулик Сергей Дмитриевич** — д.т.н., с.н.с., Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

**Матвеев Всеволод Борисович** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина

**Миндлин Юрий Борисович** — к.э.н., доцент, Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина

**Надежкин Сергей Михайлович** — д.б.н., профессор, Всероссийский НИИ селекции и семеноводства овощных культур Россельхозакадемии

**Овезов Алексей Мурадович** — д.м.н., доцент, ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

**Олейникова Светлана Александровна** — д.т.н., доцент, Воронежский государственный технический университет

**Рахимов Ильгизар Ильясович** — д.б.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет

**Ромашкова Оксана Николаевна** — д.т.н., профессор, Московский городской педагогический университет

**Симаков Юрий Георгиевич** — д.б.н., профессор, Московский государственный университет им. К.Г. Разумовского (ПКУ)

**Симоненков Алексей Павлович** — д.м.н., профессор, независимый эксперт

**Трапезов Олег Васильевич** — д.б.н., в.н.с., ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН»

**Федорова Оксана Ивановна** — д.б.н., доцент, Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина

**Харитонов Михаил Анатольевич** — д.м.н., профессор, заместитель главного пульмонолога МО РФ, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова

**Царегородцев Анатолий Валерьевич** — д.т.н., профессор, Московский государственный лингвистический университет

# СОДЕРЖАНИЕ

# CONTENTS

## Общая биология

**Анзоров В. А., Морякина С. В.** —  
Кровь работников табачного производства  
*Anzorov V., Morjakina S.* — Blood of workers  
of tobacco production ..... 5

**Думченко Н. Б.** — Изучение влияния  
растительных гидролизатов на жизнеспособность  
культуры клеток MDCK  
*Dumchenko N.* — Study of the effect  
of plant hydrolysates on the viability  
of a culture of MDCK cells ..... 9

**Ларионов А. В.** — Современная оценка рисков для  
здоровья человека при длительном радиационном  
воздействии радона в бытовых условиях  
*Larionov A.* — Modern assessment of risks to human  
health with long-term residential radon exposure ..... 13

**Шинетова Л. Е., Векеева С. А.** — Изучение  
полиморфизмов генов детоксикации  
ксенобиотиков у людей, проживающих  
на загрязненной ртутью местности  
*Shinetova L., Bekeyeva S.* — Study  
of the polymorphisms of xenobiotic  
detoxification genes in people living  
in the area contaminated with mercury ..... 19

## Радиотехника и связь

**Исаков Е. Е., Мякотин А. В., Пылинский М. В.,  
Кривцов С. П., Байсаитов Г. Н., Дроздов А. С.** —  
Основные принципы построения устойчивой  
военной связи и возможные способы их реализации  
*Isakov E., Myakotin A., Pylinsky M., Kryvtsov S.,  
Baiseitov G., Drozdov A.* — The basic principles  
of building a stable military connection  
and possible ways to implement them ..... 27

**Исаков Е. Е., Мякотин А. В., Пылинский М. В.,  
Кривцов С. П., Байсаитов Г. Н., Дроздов А. С.** —  
Сравнительный анализ аналоговых и цифровых  
каналов и систем передачи по свойствам  
военной эффективности  
*Isakov E., Myakotin A., Pylinsky M., Kryvtsov S.,  
Baiseitov G., Drozdov A.* — Comparative analysis  
of analog and digital channels and transmission  
systems on the properties of military efficiency ..... 31

**Исаков Е. Е., Мякотин А. В., Пылинский М. В.,  
Кривцов С. П., Байсаитов Г. Н., Дроздов А. С.** —  
Способы построения устойчивой  
системы военной связи  
*Isakov E., Myakotin A., Pylinsky M., Kryvtsov S.,  
Baiseitov G., Drozdov A.* — Ways to build a stable  
system of military communication ..... 35

## Информатика, вычислительная техника и управление

**Магоматов В. С.** — Исследование сервисов  
«Умного города» путем использования  
методологии «Живой лаборатории»  
*Magomadov V.* — Investigation of Smart City  
services by using the Living Lab methodology ..... 38

**Орехов С. Ю., Масюк В. М., Трошкин К. Г.,  
Герасимова А. П.** — Проблема оптимального  
распределения ролей в мультиагентной  
системе с иерархической структурой  
*Orekhov S., Masyuk V., Troshkin K., Gerasimova A.* —  
The problem of optimal distribution of roles  
in a multi-agent system with a hierarchical structure .... 42

## Клиническая медицина

**Иванов Л. В., Гурьев В. В., Ярыгин Н. В.** —  
Результаты эндопротезирования  
коленного сустава у пациентов,  
страдающих сахарным диабетом 2 типа  
*Ivanov L., Guryev V., Yarygin N.* — Results of knee joint  
replacement in patients with diabetes mellitus type 2 ..... 48

<i>Ниязов А. К., Бейшеналиев А. С., Осмонбекова Н. С., Ниязов А. А.</i> — Клинический случай панкреонекроза детском возрасте <i>Niyazov A., Beyshenaliev A., Osmonbekova N., Niyazov A.</i> — Clinical case of pancreonecrosis in children age.....	55	<i>Семелев В. Н., Тыренко В. В., Юркин А. К., Никитин В. Ю., Сухина И. А., Волошин С. В., Успенская О. С., Карягина Е. В.</i> — Характеристика тяжелых инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами моложе 60 лет и их прогнозирование по показателям иммунной системы <i>Semelev V., Tyrenko V., Yurkin A., Nikitin V., Sukhina I., Voloshin S., Uspenskaya O., Karyagina E.</i> — Infectious complications in patients with acute myeloid leukemia younger 60 years and their prediction by immunity indicators.....	72
<i>Омарова А. Х.</i> — Современные программы коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников опасных профессий <i>Omarova A.</i> — Modern programs for the correction of risk factors for cardiovascular diseases in workers in hazardous occupations .....	59	<i>Умарова Х. Э., Тлупова Т. Г., Мидов А. З., Иругова Э. З., Теуважукова Д.</i> — Своевременная антиангиогенная терапия — фактор снижения инвалидности при экссудативной и геморрагической формах возрастной макулярной дегенерации <i>Umarova Kh., Tlupova T., Medov A., Irugova E., Teuvazhukova D.</i> — Timely antiangiogenic therapy — factor to reduce disability during exudative and hemorrhagic forms of age-related macular degeneration.....	79
<i>Семелев В. Н., Тыренко В. В., Юркин А. К., Никитин В. Ю., Сухина И. А., Волошин С. В., Успенская О. С., Карягина Е. В.</i> — Особенности сопутствующей патологии и коморбидности у больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте 60 лет и старше <i>Semelev V., Tyrenko V., Yurkin A., Nikitin V., Sukhina I., Voloshin S., Uspenskaya O., Karyagina E.</i> — Features of comorbidities diseases and comorbidity in patients with acute myeloid leukemia aged 60 years and older .....	63	Информация Наши авторы. Our Authors.....	83
		Требования к оформлению рукописей и статей для публикации в журнале .....	85

# КРОВЬ РАБОТНИКОВ ТАБАЧНОГО ПРОИЗВОДСТВА

## BLOOD OF WORKERS OF TOBACCO PRODUCTION

**V. Anzorov  
S. Morjakina**

*Summary.* Indicators of blood of the employees of state farm "Lenin's Testament" of Nozhay-Yurtovsky district of the Chechen republic occupied in production of tobacco are given in article. The results of the studies show that the level of the formed elements in the blood in tobacco growers is significantly lower, and the coagulation time is longer than those employed in other branches of production. The blood of tobacco workers contained less total protein, creatinine, albumins and iron and more globulins and residual nitrogen than workers in other industries.

*Keywords:* hemoglobin, leukocytes, general protein, tobacco, platelets, erythrocytes.

**Анзоров Ваха Асхадович**

Д.б.н., профессор, ФГБОУ ВО «Чеченский  
государственный университет»

**Морякина Светлана Васильевна**

К.б.н., доцент, ФГБОУ ВО «Чеченский государственный  
университет»  
s.moriakina@yandex.ru

*Аннотация.* В статье приводятся показатели крови работников совхоза «Заветы Ильича» Ножай-Юртовского района Чеченской республики, занятых в производстве табака. Результаты исследований показывают, что уровень форменных элементов в крови у табаководов достоверно ниже, а время свертывания крови длиннее, чем занятых в других отраслях производства. В крови у работников, производящих табак содержалось меньше общего белка, креатинина, альбуминов и железа и больше глобулинов и остаточного азота, чем у работников других отраслей производства.

*Ключевые слова:* гемоглобин, лейкоциты, общий белок, табак, тромбоциты, эритроциты.

**Т**абаководство — это одна из ведущих отраслей сельского хозяйства многих стран мира. Эта отрасль не только является источником дохода, но и обеспечивает население рабочими местами.

Более 20 стран мира выращивают табак на площади более 3 миллионов гектаров, а ежегодный сбор табачного, сырья превышает 4 млн. тонн.

Табак в пасленовом семействе отводится особое место, так как в его зависимости находится миллионы людей. Табак возделывается как однолетнее растение, хотя является многолетним. Ствол у него прямой липкий, корни жилистые и покрыты волосками. Растение достигает высоты до 2 метров.

Это теплолюбивое растение, для его прорастания нужна температура 27–28 °С. Впервые табак был завезен из Голландии Петром I.

Указом от 14 марта 1763 года было, по сути, положено начало развитию табачной промышленности в России. В подчинении у табака находится весь мир, он стал причиной гибели миллионов людей.

Табак не является наркотиком, однако вылечиться от его зависимости очень тяжело. Он отличается от наркотиков тем, что не влияет на сознание и не вы-

зывает галлюцинации, хотя длительное увлечение им разрушает мозг. Выращивание табака является процессом, включающим около 50 различных операций. Вредными факторами, воздействующими на табаководов, являются солнечная радиация, высокая влажность, температура, физическая нагрузка, длительное нахождение в неудобной позе, напряжение зрения, внимания, воздействие вредных веществ и отсутствие сезонности в работе. Возделывание табака — это длительный процесс, занимающий от 9 до 12 месяцев [2, С. 3–11; 3, С. 117].

Наличие в Чечено-Ингушской республике благоприятных почвенно-климатических условий, трудовых ресурсов и складывающаяся специализация отдельных хозяйств по техническим культурам (сахарная свекла, табак) гарантировали выполнение здесь государственных планов по внедрению промышленных посадок табака. В Чечено-Ингушетии, Северной Осетии и Дагестанской АССР с 1959 года культивировали табак ботанических сортов: Остролист и Переножец. Табаководством занимаются в государствах Средней Азии, Закавказья, Молдавии и в Краснодарском крае.

В нашей республике табак возделывался в Ножай-Юртовском, Шатойском и Веденском районах. Основным видом потребления табака является курение. Табак также находит применение в химико-фармакологической, парфюмерной и бумажной промышленности.

Таблица 1. Показатели общего анализа крови

Отрасль производства	Группы	Лейкоциты, тыс. в мм <sup>3</sup> (M ± m)	Эритроциты, млн. в мм <sup>3</sup> (M ± m)	Гемоглобин, г/л (M ± m)	Тромбоциты, тыс. в мм <sup>3</sup> (M ± m)	Время свертывания крови в мин. «*» и сек. «**» (M ± m)
Табакорводство	Все	7,0±0,37 x	3,77±0,031 xxx	109,0±1,39	198,8±2,20 xxx	4*9**±0,14
	Женщины	6,7±0,30 xxx	3,80±0,024 xxx	108,9±1,53	199,5±2,50	4*7**±0,08
	Мужчины	6,5±0,23	108,9±1,53	110,2±3,17	208,7±9,49	5*0**±0,24 x
	Дети	8,6±0,40 x	3,58±0,068 xxx	102,4±1,71	194,6±3,33 xxx	5*3**±0,15 xx
Другие отрасли	Все	7,8±0,15	3,88±0,020	113,1±2,28	209,9±1,44	4*6**±0,07
	Женщины	7,9±0,31	3,93±0,025	109,8±2,56	206,4±4,20	4*3**±0,12
	Мужчины	7,5±0,90	4,05±0,040	116,6±3,99	212,2±3,06	4*1**±0,16
	Дети	9,5±0,18	3,79±0,029	108,4±1,93	210,5±2,10	4*2**±0,09

x — P < 0,1; xx — P < 0,05; xxx — P < 0,01; xxxx — P < 0,001

Известно, что в состав табачного листа входит более 70 различных веществ. Никотин — главный из них, обуславливающий крепость и специфическое действие табака на организм человека. Никотин нарушает функциональную деятельность многих жизненно важных органов за счет того, что является ядом, который кровь разносит по всему организму.

По токсичности никотин превосходит в три раза действие мышьяка. Симптомами никотинового отравления являются головная боль, головокружение, тошнота, рвота, возможны потеря сознания и судороги. Последствиями хронического никотинового отравления могут быть ослабление памяти и снижение работоспособности. Помимо никотина в табачном листе содержатся и другие алкалоиды: норникотин, анабазин, никотилин, никотинин и другие.

В процессе сушки из табака выделяются алкалоиды, эфирные масла, аммиак, метиловый спирт, фенолы, органические кислоты, окись углерода и другие. Исследования показали, что в помещениях для сушки табака концентрация паров никотина достигает 0,9–9,1 мг/м<sup>3</sup>; метилового спирта — 30,0 мг/м<sup>3</sup>; эфирных масел 1,3–13,3 мг/м<sup>3</sup> и аммиака 10,0 мг/м<sup>3</sup>.

Более половины пыли оседает на слизистой оболочке носа, часть проглатывается со слизью и попадает в желудок и до 24% ее достигает легких.

Основные трудовые операции возделывания табака: посадка рассады, уборка урожая, нанизывание и сушка листьев на подвижных рамах — в основном выполняются вручную. На табачных плантациях работает боль-

шое количество рабочих, преимущественно, женщин. Здесь же трудятся подростки, а иногда и дети. Табаководы и рабочие табачной промышленности подвергаются воздействию токсической табачной пыли.

Содержащиеся в ней токсические вещества оказывают сильное отравляющее действие не только на курящих, но и на людей, занятых в производстве курительных изделий сообщает В. П. Саакадзе [7, С. 34–45].

У табаководов наблюдается перенапряжение нервной, двигательной и терморегуляторной функций организма. Поэтому очень важно изучение изменений, происходящих в организме табаководов после контакта с табаком.

Изучению условий труда и состоянию здоровья табаководов в нашей республике уделялось недостаточное внимание.

Да и в литературе скудно отражены вопросы гигиенического изучения условий труда при выращивании табака и особенно влияние производственных факторов на состояние здоровья табаководов [4, 23 с; 5, 40 с; 6, С. 42–43; 9, С. 68–70]. Нами изучены показатели респираторной системы у курильщиков [1, С. 51–55].

По просьбам наших выпускников, работающих учителями школ Ножай-Юртовского района, нами в конце 80-х годов были проведены эти исследования.

Поскольку полученные результаты не были опубликованы и то, что они и сегодня не утратили свою актуальность, мы решили опубликовать их.

Таблица 2. Кровь женщин — табаководов в зависимости от стажа работы

Группы по стажу работы (лет)	Лейкоциты, тыс. в мм <sup>3</sup> (M ± m)	Эритроциты, млн. в мм <sup>3</sup> (M ± m)	Гемоглобин, г/л (M ± m)	Тромбоциты, тыс. в мм <sup>3</sup> (M ± m)	Время свертывания крови в мин. «*» и сек. «**» (M ± m)
До 3	7,9±0,70	3,32±0,070	103,6±7,94	208,0±3,31	5*3**±0,23
До 5	6,9±0,48	3,81±0,061	107,7±4,18	202,0±4,79	4*9**±0,18
До 10	6,8±0,48	3,82±0,048	107,7±2,91	203,9±3,61	4*8**±0,16
До 15	6,3±0,32	3,79±0,075	107,6±4,20	201,4±4,31	4*7**±0,16
До 20	6,2±0,24	3,81±0,042	110,9±2,75	204,0±5,38	4*5**±0,22
До 25	6,0±0,31	3,80±0,053	112,2±3,86	190,0±3,74	4*4**±0,25
Свыше 25	6,5±0,30	3,83±0,052	114,5±3,01	176,7±4,53	5*1**±0,24

Таблица 3. Данные биохимического анализа крови табаководов

Показатели	Отрасль производства	
	Табаководство	Другие
Общий белок, г/%	6,9	7,4
Альбумины,%	42	64
Глобулины,%	58	36
Железо, нг%	18,1	19,8
Мочевина, ммоль/л	7,1	6,6
Креатинин, ммоль/л	90,2	94,5
Остаточный азот, нг%	28,5	27,1

### Материал и методика исследований

Цель наших исследований состояла в выявлении картины крови табаководов совхоза «Заветы Ильича» Ножай-Юртовского района Чеченской республики и в ее сравнении с показателями крови работников других отраслей производств. За три года нами было обследовано 420 табаководов и 220 человек, занятых в других отраслях производства.

Учитывая, что жителей совхоза «Заветы Ильича» не занятых в табачном производстве, нельзя использовать, как контрольных (табак выращивается в приусадебных участках и сушится в жилых домах), мы использовали результаты медицинского обследования рабочих плодовоощного совхоза «Солнечный» Урус-Мартановского района. Все обследованные были разбиты на группы по принципу аналогов по полу, возрасту и стажу работы. В крови обследованных определяли концентрацию гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и время свертывания крови.

В плазме определяли содержание общего белка, альбумина, глобулинов, железа, мочевины, креатинина и остаточного азота.

### Результаты исследований и их обсуждение

Из таблицы 1 видно, что содержание лейкоцитов у курильщиков значительно меньше, чем у контрольных мужчин.

По группе женщин разница в содержании лейкоцитов высоко достоверна ( $P < 0,01$ ) и составила 1,2 тыс. в  $1\text{мм}^3$  крови. В крови у табаководов количество эритроцитов на 0,11 млн. в  $\text{мм}^3$  меньше, чем у работников других отраслей производства. За исключением группы мужчин, содержание эритроцитов в опытных группах высоко достоверно ниже, чем в контроле. По концентрации гемоглобина табаководы существенно уступают работникам других отраслей производства. Уровень тромбоцитов в крови у производителей табака составил 198,8 ( $P < 0,001$ ) против контроля — 209,9 тыс. в  $\text{мм}^3$ . У людей опытной группы кровь свернулась за 4\*9\*\*, а у работников других отраслей производства — 4\*6\*\*. По-видимому, низкое содержание в крови у табаководов форменных элементов крови, а также гемоглобина объясняется токсическим воздействием никотина и других алкалоидов табака на кроветворные органы (костный мозг, селезенка, печень, лимфоузлы). К аналогичным выводам

в своих исследованиях пришли Т. М. Сатаева [8, С. 15–20]. Вероятно, удлинение времени свертывания крови табаководов является следствием недостаточности факторов свертывания крови в результате угнетения деятельности печени из-за интоксикации организма.

В таблице 2 дается динамика показателей крови у женщин, в зависимости от стажа их работы в табаководстве.

Из таблицы 2 видно, что количество лейкоцитов и тромбоцитов в крови у женщин — табаководов постепенно снижается, начиная с 7,9 и 208,0 до 6,5 и 176,7 тыс. в мм<sup>3</sup> соответственно по группе свыше 25 лет работы. Очевидно, это снижение происходит за счет углубления токсического воздействия химических веществ табака на кроветворные органы. Незначительный рост показателей красной крови у женщин со стажем работы, по-видимому, происходит за счет снятия эстрагеновой блокады на эритро- и гемопозз костного мозга. Со стажем работы женщин время свертывания крови сокращается, однако свыше 25 лет резко удлиняется, достигая 5\*1\*\*.

Вероятно, это снижение объясняется периодом привыкания организма, а увеличение — периодом клинического проявления заболевания. В. П. Саакадзе [7, С. 34–45] утверждает, что в динамике развития профессиональных заболеваний у табаководов существует 3

периода: сенсбилизации, привыкания и клинического проявления.

В сыворотке крови у табаководов содержание общего белка и креатинина ниже на 6,8 и 4,6% соответственно (табл. 3).

По-видимому, низкий уровень белка и креатинина объясняется снижением белково-образовательной функции печени в сезон работ у табаководов. К аналогичным выводам пришла в своих исследованиях Т. М. Сатаева [8, С. 15–20]. Концентрация альбуминов в плазме крови табаководов ниже, а глобулинов выше, чем у не табаководов, очевидно, из-за острых воспалительных процессов или же инфекционных заболеваний.

Так, Р. Шмидт и Г. Тевс [10, С. 6–13] сообщают, что при острых воспалительных процессах и инфекционных заболеваниях резко возрастает содержание в периферической крови глобулинов. Низкий уровень железа в плазме крови табаководов, возможно, объясняется высоким процентом больных железодефицитной анемией. В опытной группе содержание в плазме крови мочевины и остаточного азота выше на 7,5 и 5,2% соответственно, чем в контрольной. Вероятно, высокая концентрация в плазме крови табаководов мочевины и остаточного азота связана с нарушением выделительной функции почек.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анзоров В. А. Показатели респираторной системы у курильщиков / Анзоров В. А. // Вестник Чеченского государственного университета. — Грозный, 2016. — № 4 (24). — С. 51–55.
2. Бурштейн А. И. Табачная пыль как профессиональный вредный фактор труда / А. И. Бурштейн // Информация труда. — 1927. — № 4. — С. 3–11.
3. Бучинский А. Ф. Табаководство / А. Ф. Бучинский, Н. И. Володарский, П. Г. Асмаев. — М., 1959. — С. 117.
4. Зиракишвили З. В. Методы определения никотина в воздухе и некоторые стороны его биологического действия как промышленного яда: автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата биологических наук. (093) / АМН СССР. Ин-т гигиены труда и проф. заболеваний. — М.: [б. и.], 1971. — 23 с.
5. Кванчахадзе Г. Ш. Гигиена труда табаководов и рабочих табачной промышленности: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора медицинских наук. (756) / Тбил. гос. мед. ин-т. — Тбилиси: [б. и.]. — 40 с.
6. Курбанов Б. О профилактике заболеваний среди лиц, занимающихся табаководством / Б. Курбанов // Здравоохранение Таджикистана. — 1973. — № 2. — С. 42–43.
7. Саакадзе В. П. Аллергия к табаку / В. П. Саакадзе // Вопросы гигиены труда, профессиональной патологии и промышленной токсикологии: сб. трудов. — Тбилиси, 1978. — С. 34–45.
8. Сатаева Т. М. Материалы изучения состояния здоровья табаководов / Т. М. Сатаева // Вопросы гигиены труда и профзаболеваний в Киргизии: сб. научных трудов КНИЭМиГ. — Фрунзе, 1984. — С. 15–20.
9. Шабданова Н. К. Изменение функции симпатоадреналовой системы у подростков-табаководов / Н. К. Шабданова, З. М. Ташибекова // Наука, новые технологии и инновации. — Бишкек, 2016. — № 3. — С. 68–70.
10. Шмидт Р. Физиология человека / Р. Шмидт, Г. Тевс: пер. с англ. — М.: Мир, 1986. — С. 6–13.

© Анзоров Ваха Асхадович, Морьякина Светлана Васильевна ( s.moriakina@yandex.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

# ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ГИДРОЛИЗАТОВ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК MDCK<sup>1</sup>

## STUDY OF THE EFFECT OF PLANT HYDROLYSATES ON THE VIABILITY OF A CULTURE OF MDCK CELLS

*N. Dumchenko*

*Summary.* Nutrient medium and serum of animals are necessary components for cell cultivation. Nutrient medium has a certain chemical composition. Whey, as a product of animal origin, remains an unexplored complex of various components, creates non-standard conditions for cell growth and reproduction. In this paper, the effect of various hydrolysates as a serum substitute is studied. The stimulating effect of HyPep 2209 soybean hydrolyzate on the viability of the MDCK cell culture when it is added to the basic nutrient medium in various concentrations is shown. The optimal concentration of the hydrolyzate HyPep 2209 for the cultivation of transplantable MDCK lines has been determined.

*Keywords:* serum-free nutrient medium, cell culture, hydrolysates.

**Думченко Наталья Борисовна**

*Н.с., ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Кольцово, Новосибирская область, Россия  
Dumchenko@vector.nsc.ru*

*Аннотация.* Необходимыми компонентами для культивирования клеток являются питательная среда и сыворотка крови животных. Питательная среда имеет определенный химический состав. Сыворотка, как продукт животного происхождения, остается неизученным комплексом различных компонентов, создает нестандартные условия для роста и размножения клеток. В работе изучено влияние различных гидролизатов как сывороткозаменителя. Показано стимулирующее действие соевого гидролизата HyPep 2209 на жизнеспособность культуры клеток MDCK при его добавлении в базовую питательную среду в разных концентрациях. Определена оптимальная концентрация гидролизата HyPep 2209 для культивирования пересаживаемых линий MDCK.

*Ключевые слова:* без сывороточная питательная среда, культура клеток, гидролизаты.

## Введение

**П**олучение клеточного пула при изготовлении биопрепаратов является важным технологическим процессом, результативность которого зависит от выбора питательной основы для культивирования клеток. В составе питательных сред присутствует сыворотка плода животных. Сыворотка, как продукт животного происхождения, остается неизученным комплексом различных компонентов, создает нестандартные условия для роста и размножения клеток и вирусов. Кроме того, существуют проблемы, связанные с потенциальной возможностью контаминации сыворотки бактериями, грибами, микоплазмами, вирусами, возбудителями трансмиссивной губчатой энцефалопатии. При использовании сыворотки велика вероятность попадания пирогенов и остаточных элементов сыворотки в конечный продукт [1]. Поэтому подбор гидролизатов для конкретной культуры клеток является на сегодняшний день одной из актуальных проблем клеточной биотехнологии. В настоящее время был проведен ряд исследований для выявления альтернативы заменителя сыворотки, в том

числе использование химически определенной среды, или дополнение базовой химически определенной среды гидролизатами растительных белков [2]. Цель данного исследования — подбор оптимального состава питательной среды с добавлением гидролизатов для культивирования клеток MDCK.

## Материалы и методики исследования

Для культивирования клеток применяли питательные среды DMEM/F12 производства Sigma, США с добавлением дополнительных компонентов. Использовали следующие гидролизаты и пептоны производства фирмы Kerry, inc, США в следующих концентрациях: 60, 30, 15, 7,5, 3,75 и 1,875 г/л: соевый гидролизат HyPep 1510, гидролизат из пшеничного глютена HyPep 4601N, гидролизат из рисовых белков и пшеничного глютена HyPep 5603N, соевый гидролизат HyPep 2209, соевый пептон HyPep 1511.

В качестве контроля использовали питательную среду DMEM/F12 с добавлением 10% сыворотки крови пло-

<sup>1</sup> Работа выполнена при финансовой поддержке стипендии Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам (СП-1746.2018.4).

Таблица 1. Зависимость жизнеспособности культуры клеток MDCK при добавлении разной концентрации гидролизата HyPer 2209

Питательная среда	Жизнеспособность, %
DMEM/F12+ HyPer2209 (60,0 г/л)	259,94±5,48
DMEM/F12+ HyPer 2209 (30,0 г/л)	243,61±5,48
DMEM/F12+ HyPer 2209 (15,0 г/л)	208,03±5,51
DMEM/F12+ HyPer 2209 (7,5 г/л)	108,93±6,77
DMEM/F12+ HyPer 2209 (3,75 г/л)	75,15±6,78
DMEM/F12+ HyPer 2209 (1,875 г/л)	55,08±2,96
DMEM/F12 +10% сыворотки	<b>100,00±6,16</b>
DMEM/F12 без сыворотки	35,16±3,74

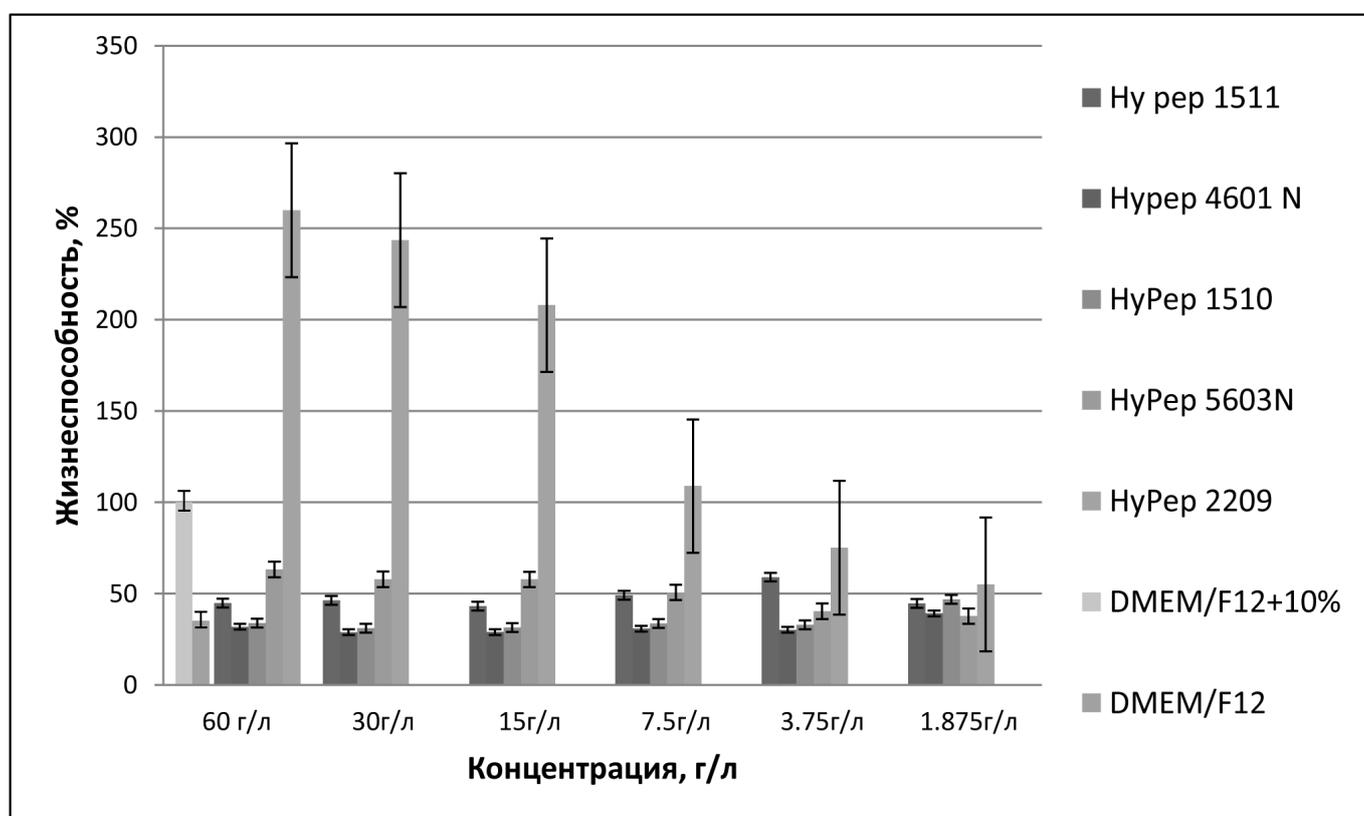


Рис. 1. Жизнеспособность культуры клеток MDCK с добавлением гидролизатов

дов коровы (Gibco, США) и без добавления сыворотки. Работу выполняли на культуре клеток MDCK из коллекции ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

Жизнеспособность клеток оценивали с помощью МТТ-теста[3]. Культуру клеток MDCK в концентрации  $5 \times 10^3$  в 100 мкл среды DMEM/F12, содержащей 5% сыворотки крови плодов коровы, помещали в 96-луночный планшет (Costar, США) и инкубировали 24 ч при 37 °C в CO<sub>2</sub>-инкубаторе. После прикрепления клеток к подложке прово-

дили смену среды на перечисленные выше питательные среды, клетки инкубировали в течение 48 ч при тех же условиях. Затем в лунки вносили 5мкл3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолиум бромид (Sigma, США), инкубировали 4 ч. По окончании инкубации добавляли по 100 мкл диметилсульфоксида (Вектон, Россия) и определяли жизнеспособность клеток по интенсивности окраски раствора формазана, измеряя его оптическую плотность в лунках на микропланшетном ридере Tecan Sunrise (Tecan, Австрия) при длине волны 492 нм.

Математическую обработку результатов проводили с использованием общепринятых методов вариационной статистики. Достоверность различия средних величин устанавливали с помощью t-критерия Стьюдента [4].

### Результаты исследования и обсуждение

Для получения экспериментальной питательной среды было разработано несколько составов. К базовой питательной среде DMEM/F12 добавляли различные гидролизаты. Соевый гидролизат NuPer 1510 использовали в качестве дополнительного компонента при замене сыворотки плодов коровы. Данный гидролизат получен путем ультрафильтрации ферментативного гидролиза соевых гранул, не содержит животных компонентов.

Пшеничный гидролизат NuPer 4601 N также является дополнительным компонентом вместо сыворотки плодов коровы. Этот гидролизат получен путем ультрафильтрации ферментативного гидролиза пшеничного глютена, не содержит животных компонентов, является высококачественным источником пептидов, особенно богатых стабильными глутаминсодержащими пептидами.

Рисовый гидролизат NuPer 5603 N применяют в качестве дополнительного компонента вместо сыворотки плодов коровы. Он получен путем ультрафильтрации ферментативного гидролиза рисового белка и пшеничного глютена, не содержит животных компонентов. Гидролизат является высококачественный источник пептидов с низким уровнем свободных аминокислот.

Соевый гидролизат NuPer 2209 содержит дополнительные факторы роста, которые обеспечивают устойчивый рост клеток, а также повышенную жизнеспособность клеток. Включение дополнительных компонентов, не являющихся животными, позволяет полностью исключить сыворотку из базальной среды.

Соевый пептон NuPer1511 разработан специально для применения в клеточных культурах и предназначен для использования в качестве среды для культивирования клеток. Это ферментативная выборка сои, обладает хорошей растворимостью.

Клетки культивировали на питательных средах, содержащих в своем составе гидролизаты.

Жизнеспособность клеток оценивали с помощью МТТ-теста. МТТ-тест основан на ферментном восстановлении неокрашенной соли тетразолия (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид, МТТ) в живых метаболически активных клетках с образованием голубых кристаллов формазана. Нежизнеспособные,

мертвые клетки такой способностью не обладают. Чем больше клеток в культуре, чем они более жизнеспособны, тем больше образуется кристаллов формазана и тем больше значение оптической плотности субстрата [3]. В качестве контроля использовали питательную среду DMEM/F12 с добавлением 10% сыворотки крови плодов коровы и без добавления сыворотки. Результаты скрининга представлены на рис. 1.

Данные представлены в виде среднего  $\pm$  ошибка среднего.

При культивировании в питательной среде DMEM/F12 с добавлением гидролизатов NuPer 1511, NuPer 4601N, NuPer 1510, NuPer 5603N в разных концентрациях жизнеспособность клеток MDCK сопоставима с питательной средой DMEM/F12 без добавления сыворотки. Токсичных свойств гидролизаты не проявили. Жизнеспособность клеток составляла в пределах 35–50%. Гидролизат NuPer 2209 по сравнению с питательной средой без сыворотки значительно превосходит остальные гидролизаты. В связи с этим гидролизат NuPer 2209 был отобран для дальнейших исследований.

При культивировании в питательной среде DMEM/F12 с добавлением гидролизата NuPer 2209 жизнеспособность клеток MDCK увеличивалась по сравнению с питательной средой DMEM/F12 с добавлением 10% сыворотки. Изучение воздействия гидролизата NuPer 2209 на жизнеспособность культуры клеток проводили при его добавлении в ростовую среду в различных концентрациях без добавления сыворотки. Замена сыворотки гидролизатом NuPer 2209 показала, что при внесении в ростовую среду гидролизата в концентрациях от 7,5 до 60 г/л без добавления сыворотки увеличивает количество жизнеспособных клеток, по сравнению с аналогичным показателем при росте клеток в среде с 10% сыворотки (Таблица. № 1), в то время как при добавлении 1,875 г/л и 3,75 г/л гидролизата изменение жизнеспособности не обнаружено.

### Выводы

Таким образом, в результате проведенного исследования состава питательной среды с добавлением гидролизатов для культуры клеток MDCK показано, что оптимальным является гидролизат NuPer 2209 в концентрации 30 г/л. Замена сыворотки гидролизатом в концентрации от 1,875 г/л до 7,5 г/л значительных изменений жизнеспособности не обнаружено. Добавление же концентрации 60 г/л экономически не целесообразно, так как ведет к значительному удорожанию стоимости питательной среды. Применение гидролизата NuPer 2209 в области клеточной биотехнологии может быть полезным для увеличения скорости роста культур клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нечаева Е.А., Радаева И. Ф., Думченко Н. Б., Сумкина Т.П., Богрянцева М. П., Сенькина Т. Ю. Бессывороточная питательная среда для культивирования клеток и вирусов // Вестник пермского национального исследовательского политехнического университета Химическая технология и биотехнология — 2018. — № 4. — С. 85–97.
2. Siemensma A., Babcock T., Wilcox C., Huttinga H. Towards an Understanding of How Protein Hydrolysates Stimulate More Efficient Biosynthesis in Cultured Cells // Protein Hydrolysates in Biotechnology. — 2010. — P. 33–54
3. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays //Journal of Immunological Methods.- 1983.-V.65 (1–2).-P.55–63.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — Пер. с англ. — 1999. — М. — 459 с.

© Думченко Наталья Борисовна ( Dumchenko@vector.nsc.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Г. Кольцово, Новосибирская область

# СОВРЕМЕННАЯ ОЦЕНКА РИСКОВ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ РАДИАЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ РАДОНА В БЫТОВЫХ УСЛОВИЯХ<sup>1</sup>

**Ларионов Алексей Викторович**

К.б.н., доцент, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»  
alekseylarionov09@gmail.com

## MODERN ASSESSMENT OF RISKS TO HUMAN HEALTH WITH LONG-TERM RESIDENTIAL RADON EXPOSURE

**A. Larionov**

*Summary.* this article provides an analysis of the review of modern works on the assessment of the risk to human health of long exposure to radon in the home. A total of 37 sources published within the last 5 years and meeting the criteria were analyzed. It was noted that there is strong evidence in favor of the dependence of resident radon irradiation and its DPR and the risk of cancer pathology. The calculated risk models indicate the possibility of a significant reduction in social losses from radon-induced diseases through the implementation of remediation programs for residential premises characterized by increased radon levels.

*Keywords:* radon; radon-induced pathology; risk assessment; home remediation; lung cancer; hematological oncopathology.

*Аннотация.* В данной статье проведен анализ обзор современных работ, посвященных оценке риска для здоровья человека длительного экспонирования радоном в бытовых условиях. Всего было проанализировано 37 источников, опубликованных в течение последних 5 лет и удовлетворяющих выдвинутому критерию. Отмечено наличие убедительных свидетельств в пользу наличия зависимости резидентного облучения радоном и его ДПР и риска онкопатологий. Рассчитанные модели риска свидетельствуют о возможности значительного снижения социальных потерь от радон-индуцированных заболеваний, путем реализации программ ремедиации жилых помещений, характеризующихся повышенным уровнем радона.

*Ключевые слова:* Радон; радон-индуцированные патологии; оценка риска; ремедиация жилищ; рак легкого; гематологические онкопатологии.

## Введение

**Р**адон является одной из основных причин возникновения рака легкого, по числу случаев возникновения заболевания он уступает лишь курению. Выделение радона происходит повсеместно из рассеянного в земной коре урана ( $U^{235}$ ), при этом в наружном воздухе радон не накапливается в значимых концентрациях ввиду сравнительно небольшого периода полураспада (3,82 сут.). В то же время радон способен накапливаться в замкнутых пространствах, лишенных вентиляции, таких как шахты, жилые дома и производственные помещения. В производственных условиях радон считается одной из главных причин развития рака легкого у шахтеров при добыче различных полезных ископаемых. В большинстве работ исследование заболеваемости раком легкого проводилось на выборках работников, экспонированных радоном в течение длительного времени. Одно из наиболее масштабных исследований в этой области включает 60000 обследованных шахтеров в Европе, Северной Америке, Азии и Австра-

лии, в том числе более 2600 случаев смерти от рака легкого [39].

В то же время установить зависимость экспонирования радоном в бытовых условиях в диапазоне сравнительно низких доз значительно сложнее, поскольку в данном случае остается неочевидным уровень повреждений, индуцируемых низкими дозами радона в течение длительного времени. В результате исследований больших групп людей было показано наличие взаимосвязи между экспонированием в бытовых условиях (резидентное облучение) и дополнительным риском развития рака легкого у обследованных [23]. Для европейской популяции средний дополнительный риск рака легкого в 8% (95% ДИ 3–16) на каждые дополнительные 100 Бк/м<sup>3</sup>. Данный риск не зависел от выборки, пола, возраста или курения обследованных. В то же время анализ, основанный на долговременной средней концентрации радона, показал вдвое большее значение риска — 16%. Общая оценка риска смертности от воздействия радона составила 9% от числа всех смертных случаев от рака легкого в европейской популяции

<sup>1</sup> Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (№ 16–34–60069\15 мол\_а\_дк).

[9]. Такая серьезная оценка дополнительного риска воздействия радона заставляет рассматривать проблемы резидентного облучения радоном как одну из важнейших гигиенических и медицинских проблем [1]. На сегодняшний день во многих странах признается недостаточность усилий по снижению концентрации радона в жилых помещениях, а также необходимость проведения комплексных мер, в том числе законодательного регулирования и распространения информации о радоне среди населения [16].

### Общая оценка риска для здоровья

Радон является основным радиационным фактором, воздействующим на среднестатистического жителя Земли. Выделение радона зависит от состава материнских пород в регионе и в большой степени — от проницаемости грунта под зданием для радона. Главной особенностью радона является спорадическое распределение очагов выделения, что делает трудным прогнозирование уровня радона для конкретного жилого дома. Полную информацию о рисках для здоровья может дать только измерение концентрации радона в каждом жилом объекте. К сожалению, лишь малая часть собственников жилья уделяет внимание радоновой проблеме. Например, недавние исследования, проведенные в Канаде, показали, что не более 32% жителей уделяют проблеме радона в домах достаточное внимание, и лишь 12% проводили и исследования содержания радона в воздухе жилых помещений [19]. Проблема недостаточности информации и недооценка радона, несомненно, служит важным фактором, суммарного распространения радон-индуцированных заболеваний. Обзор 20 исследований по данной теме, проведенный в США, показал, что более половины опрошенных путают радон с монооксидом углерода. Среднестатистический домовладелец, очевидно, недостаточно знает о проблеме радона и путях снижения его концентрации [37].

Учитывая специфический ингаляционный путь поступления радона в организм человека, наибольший вклад приходится на заболеваемость раком легкого, трахеи и бронхов (TBL cancer). Общеизвестным является факт значительного увеличения заболеваемости в случаях комбинации радона и курения. Частицы табачного дыма создают благоприятную среду для переноса и накопления ионизированных атомов полония, висмута и свинца, продуктов дочернего распада радона, содержащихся в воздухе наряду с радоном. Так, в обширном исследовании, включавшем анализ статей 1980–2016 гг., была проведена оценка общего груза дополнительной заболеваемости раком легкого, вызванного влиянием радона. В качестве количественного показателя использовался показатель «годы жизни с поправкой на нетрудоспособность» (disability-adjusted life years, DALY). Общая оценка DALY в 2013 году составила  $32 \sim < 405 \sim < 000$ , при этом доля эффектов резидентного воздействия радона составила  $1 \sim < 979 \sim < 000$  на 2013 год.

Среднее количество лет жизни, утраченное в результате воздействия радона, рассчитанное для Канады составило 0,066 лет для некурящих и 0,198 лет для прошлых/настоящих курильщиков [25].

Исследования, посвященные оценке влияния радона в жилых помещениях, проводились в США на примере штата Техас. Был проведен учет случаев врожденных пороков развития с 1999 по 2009 годы. Ассоциации с уровнем радона показали, что частота 14 видов патологий из 100 включенных в базу данных увеличивается в районах с повышенным уровнем выделения радона по данным геологического районирования. Случаи расщепленной губы с/ без расщелины неба имели скорректированную распространенность с коэффициентом увеличения 1,16 на каждый дополнительный 1 пКю/литр содержания радона (95% ДИ 1,08–1,26). Случаи кистозной гигромы/лимфангиомы имели скорректированное соотношение распространенности с коэффициентом 1,22 на 1 пКю/л (95% ДИ 1,02–1,46). Также возможно наличие ассоциаций с другими врожденными пороками: три скелетных дефекта, синдром Дауна, другие аномалии головного мозга, аномалии мочевого пузыря и мочеиспускательного канала [21].

Исследование, учитывающее заболеваемость различными видами онкопатологии, было проведено на примере Галисии — северо-западного региона Испании с общим населением 2,7 млн. человек. Использовались данные о заболеваемости в период 1999–2008 годы. В качестве референсной базы данных использовалась информация о 56~<385 случаях смертности в результате 14 типов онкопатологий. Учитывался уровень радона в помещениях, социодемографические факторы, высота над уровнем моря, содержание мышьяка в верхних слоях почвы. Помимо ожидаемого эффекта увеличения заболеваемости раком легкого, составившего 9% при двукратном увеличении содержания радона (OR = 1,09), также была показана взаимосвязь с раком желудка (OR = 1,17) и раком мозга (OR = 1,28) [22].

### Рак легкого

Региональные исследования. Современные обширные эпидемиологические исследования позволяют провести оценку радона как фактора риска возникновения онкопатологий. Наибольшую информативность имеют исследования случаев рака легкого среди никогда не куривших людей; можно предположить, что в отсутствие фактора курения радон является основной причиной возникновения рака легкого.

Исследования, проведенные в пяти провинциях Канады в период 2006–2009 годов, показывают, что суммарная оценка смертности вызванной радоном составляет 2614 случаев за указанный период. Показатель дополнительного риска для населения составил 0,0001 для 4 провинций

и 0,0004 для провинции Манитоба. В работе указывается на необходимость уточнения оценки риска рака легкого в пользу одного из сценариев оценки вклада курения (модель 1: 90% для женщин, 95% для мужчин, либо модель 2: 85% для обоих полов) [2]. В схожей работе, проведенной по данным 2009–2012 годов (провинция Алберта), показана средняя концентрация радона 71 Бк/м<sup>3</sup>, общая оценка радон-индуцированных случаев РЛ составила 17% [17].

Оценка заболеваемости раком легкого в Швеции проводилась с использованием материалов радиологических исследований 1990 и 2008 годов на репрезентативной выборке жилых домов и общей оценкой 16% возрастания риска рака легкого при увеличении средней активности радона на 100 Бк/м<sup>3</sup>. Общая оценка вклада радона составила 591 случай в год, оценка заболеваемости в будущем составила 473 случая с учетом снижения среднего уровня радона в жилищах. Оценка эффективности снижения уровня радона в помещениях показала возможность предотвратить 183 случая при снижении уровня до 100 Бк/м<sup>3</sup> во всех жилищах, превышающих этот уровень в настоящее время [3].

Исследование, проведенное в испанской провинции Галисия в 2002–2009 годы, позволило оценить риск развития рака легкого в группе обследованных, экспонированных в диапазоне от 50 Бк/м<sup>3</sup> и более (относительный риск HR=1,2). Статистически значимости риска РЛ от уровня радона, однако, не выявлено, что интерпретируется авторами как результат повышенного среднего возраста обследованных по сравнению с группой контроля [4].

Исследование, проведенное в Ирландии в 1992–2013 гг. на основе 32~<000 измерений уровня радона в жилых помещениях, показало среднюю концентрацию от 21 до 338 Бк/м<sup>3</sup>, что соответствует эффективной дозе облучения 0,–13,3 мЗв/год. Расчетное число случаев рака легкого, вызванного воздействием радона, составило 15–239 случаев в год на миллион человек. Для населения Ирландии данная оценка соответствует 280 случаям РЛ из 2300 зарегистрированных в год, что составляет около 12% [13].

Исследования, проведенные в 6 регионах Трансильвании (Румыния), указывают на наличие выраженной линейной зависимости доза-эффект в случае хронического экспонирования радоном в бытовых условиях. Доля случаев РЛ, индуцированных радоном, оценивается в 9–28% [35].

Исследования, проведенные в Южной Корее, показали несколько меньшие значения дополнительного популяционного риска. Общий риск, связанный с воздействием радона в бытовых условиях, составил 6,6% для мужчин и 4,7% для женщин. Общая оценка радон-индуцированной смертности на 2013 год составила 1039 случаев [20].

Глобальные исследования. В большом мета-анализе, включившем в себя результаты 60 работ, была получена нелинейная зависимость риска РЛ от уровня радона. Отношение шансов составило 1,11 и 1,21 для концентраций радона 100 и 200 Бк/м<sup>3</sup> соответственно в сравнении с наименьшими зафиксированными уровнями радона. Также в работе подтверждается вывод о значительно более высоком риске радона в условиях производственного экспонирования, в то же время в этих случаях уровень радона во много раз превышает уровень бытового облучения [12].

Оценка глобального риска воздействия радона проведена исследователями из Канады на основе данных 2012 года о радон-индуцированных случаях РЛ в разных странах. Дополнительный популяционный риск воздействия радона варьирует от 4,2% в Японии до 29,3% в Армении, медианная оценка для 66 стран составила 16,5%. Всего по итогам 2012 года число смертей от радон-индуцированного рака легкого составило 226~<057 [14]. В то же время оценка, сделанная на примере Канады, показала, что снижение уровня радона на 50% предотвратит 681 смертельный случай (из общего числа среднегодовых случаев смертности от радон-индуцированного рака легкого — 3200), что соответствует 15~<445 дополнительным «годам жизни без инвалидности (QALY)» [15].

Сопоставление риска развития мелкоклеточного и немелкоклеточного РЛ, выполненное в форме систематического обзора 16 публикаций по данной теме, показало наличие выраженной корреляции между воздействием радона в бытовых условиях и обоими типами РЛ. Отмечаются также несколько повышенные показатели риска для мелкоклеточной формы РЛ [28].

Сравнение разных моделей риска. В исследовании, проведенном на основе материалов исследований профессиональных и резидентных экспонированных радонном групп людей, средний пожизненный риск развития радон-индуцированного РЛ составил 2,98–6,55% для мужчин курильщиков и 0,19–0,42% для не куривших мужчин, на основе модели, предусматривающей мультипликативное увеличение эффектов радона и курения. При этом прекращение курения после 50 лет снижает радоновый риск на половину, а снижение уровня радона в домах также снижает риск на треть. Таким образом, оптимальной стратегией можно считать одновременное снижение уровня радона и отказ от курения [18]. В обзорной работе, посвященной сравнению нескольких основных моделей риска развития РЛ при воздействии радона в бытовых условиях, сделан вывод о том, что оценка пожизненного риска EPA/BEIR IV (биологические эффекты воздействия радона) predлагает средние значения риска в сравнении с моделью для европейских шахтеров и оценкой риска проведенной для жителей Китая [6].

Сопутствующие радону и альтернативные генотоксиканты. В то же время в некоторых работах приводятся данные, указывающие на возможную недооценку ряда других факторов, способствующих развитию РЛ. Например, в работе Сао и др. приведена оценка риска РЛ в ответ на воздействие выбросов двигателей внутреннего сгорания, использующих дизельное топливо. В результате сделан вывод о возможном снижении числа случаев радон-индуцированных случаев РЛ на 9–26% [5].

В исследовании Mitchell и др. была проведена одна из первых попыток оценить радиационную нагрузку новых источников сланцевого газа и их вклад в заболеваемость РЛ. Несмотря на относительно высокое среднее содержание радона в газе — 1983 Бк/м<sup>3</sup>, средневзвешенное дополнительное облучение составляет 1,2 Бк/м<sup>3</sup>, что соответствует примерно 1% средней дозы радонового облучения. Учитывая естественное снижение содержания радона при хранении газа в резервуарах, подобный источник не будет вносить значимого изменения в заболеваемость РЛ [24].

### Гематологические онкопатологии

Помимо главной мишени воздействия радона — ткани легких, уже около 25 лет рассматривается гипотеза возможного воздействия радона на клетки красного костного мозга, что может способствовать развитию детской лейкемии или рака ЦНС. Известно, что интенсивное радиационное воздействие является выраженным фактором риска данных патологий, но относительно резидентного воздействия радона не существует единого мнения. Дозиметрические модели свидетельствуют в пользу того, что радон может привносить существенную дозовую нагрузку в облучение костного мозга и лимфоцитов в трахеобронхиальном эпителии, что может быть причиной развития гематологических онкопатологий.

В обширном ретроспективном исследовании, проведенном в Норвегии и охватывающем полную базу данных о случаях онкопатологии в регионе Осло в 1967–2009 годах, общее количество случаев лейкемии составило 437, и еще 427 случаев рака ЦНС. В результате был сделан вывод об отсутствии корреляции между уровнем радона и частотой лейкемий, незначительно был увеличен риск рака ЦНС [10].

Исследования, проведенные во Франции, также не показали выраженной взаимосвязи между случаями острой детской лейкемии и показателями естественного радиационного фона, включая радон и гамма-радиацию. Общий период наблюдений — 1990–2009 годы, количество случаев заболевания — 9056 [11].

Исследования, проведенные в США (штат Техас), включающие информацию о случаях детской лимфомы за 1995–

2011 годы, также не показали выраженной взаимосвязи между заболеванием и уровнем радона [27].

В то же время в исследовании заболеваемости хронической лимфоцитарной лейкемией (ХЛЛ) в США был проведен анализ взаимосвязи заболеваемости с показателями радона в бытовых условиях. Исследование включает 478 районов страны. После внесения коррекции на уровень УФ-излучения, которое является фактором риска для данного заболевания, была установлена строгая корреляция между ХЛЛ и радоном среди мужчин и женщин и в общей выборке [26]. Схожее ретроспективное исследование, проведенное в США по материалам заболеваемости ХЛЛ в период 2007–2011 гг., также показало выраженную взаимосвязь данной патологии с уровнем резидентного облучения радоном для обоих полов и разных этнических групп [32].

В другом обширном исследовании, включавшем данные о гематологических онкопатологиях среди 140–652 обследованных, проживающих в 20 штатах США в период с 1992 года, общее число зарегистрированных патологий составило 3019. В результате было показано, что жители районов с наибольшей средней концентрацией радона (более 148 Бк/м<sup>3</sup>) имеют больший риск развития гематологического рака в сравнении с обследованными, характеризующимися более низким уровнем радона (менее 74 Бк/м<sup>3</sup>) [34].

### Другие онкопатологии

В качестве возможных отдаленных последствий резидентного воздействия радона также рассматриваются и другие онкопатологии. В регионе Галисия (Испания) проводились исследования заболеваемости раком пищевода и раком мозга. Была установлена статистически значимая взаимосвязь между вероятностью развития рака пищевода у мужчин, но не у женщин [29]. Исследование заболеваемостью раком мозга, проведенное в этом регионе на основе данных о заболеваемости в период 1999–2008 годы, выявило значительную корреляцию между смертностью от заболевания и уровнем радона в жилых помещениях. Вероятность развития рака увеличивалась с ростом среднего уровня радона у мужчин и в еще большей степени у женщин (коэффициент корреляции Спирмена 0,286 и 0,509 соответственно) [30].

В мета-анализе, посвященном орофарингеальному раку, был проведен анализ 13 когортных исследований, включавших выборки, подверженные воздействию радона как в бытовых, так и в производственных помещениях. В большинстве исследований не было показано ассоциаций уровня смертности от орофарингеального рака, как в выборках шахтеров, так и в общей выборке [31].

В исследовании бокового амиотрофического склероза в США была высказана гипотеза о возможном влиянии

радона на смертность от подобных болезней моторных нейронов. В результате не было выявлено зависимости от уровня радона, но выявлена зависимость от факта использования воды из скважин, предполагается, что в данном случае ведущую роль играют факторы бактериальной природы, прежде всего бактерии рода *Legionella* [33].

Исследование, проведенное в Швейцарии, показало значительный вклад радона в смертность от рака кожи, включая злокачественную меланому. В работе было рассмотрено 2989 случаев рака кожи, включая 1900 случаев меланомы у всего взрослого населения Швейцарии. Отношение опасности (HR – относительный риск в каждый момент времени) составил 1,16 на каждые 100 Бк/м<sup>3</sup> для радона и 1,11 на каждый Вт/м<sup>2</sup> УФ-излучения [36].

Исследования рака груди, проведенные на выборке медицинских работников в США, включавшей 112639 участников в 1989–2013 годах, не выявили значимой корреляции с уровнем радона в жилых помещениях. В то же время для женщин, включенных в верхний квинтиль, по показателю содержания радона, показатель относительной опасности составил 1,38 [38].

#### Генетические изменения, ассоциированные с радон-индуцированным раком легкого

Высказываются предположения, что радон при хроническом экспонировании, среди прочего, способен увеличивать частоту генетических нарушений, включая мутации и нарушение характера метилирования генов. Для того, чтобы отделить фактор радона в бытовых условиях от фактора курения, проводился анализ случаев заболевания раком легкого среди никогда не куривших людей. Предполагается, что в данной выборке ведущую роль в канцерогенезе играет именно радон. Исследование генетических изменений методами «секвенирования нового поколения» (NGS), показало изменения в ряде генов: *EGFR*, *TP53*, *NKX2.1*, *PTEN*, *CHD7*, *DDR2*, *MLL3*, *CHD5*, *FAT1*,

*DUSP27* [7]. В последующей работе авторы из Южной Кореи провели сравнение 2 групп не-курильщиков, больных раком легкого, с высоким и низким содержанием радона в воздухе жилых помещений. В результате NGS-секвенирования были идентифицированы генетические варианты — экзонные мутации, характерные для больных и здоровых обследованных, экспонированных высокими дозами радона в бытовых условиях: *CHD4* rs74790047, *TSC2* rs2121870, и *AR* rs66766408 [8].

#### Заключение

Несмотря на то, что проблема радона изучается уже длительное время, во многом остается невыясненным характер длительного низкодозового воздействия радона на организм человека. Проведенный анализ недавних исследований в области изучения ассоциированных с радоном заболеваний позволяет отметить наличие убедительных свидетельств в пользу наличия зависимости резидентного облучения радоном и его ДПР и риска онкопатологий. Более 220~<000 смертных случаев по всему миру, вызванных самой распространенной патологией — раком легкого; также следует учесть вклад гематологических и, возможно, некоторых других типов онкопатологий. Ассоциации радона с другими типами рака также необходимо учитывать при расчете общей заболеваемости и гигиенической оценки опасности радона для человека, на сегодняшний день в качестве наиболее вероятных ассоциаций с радоном можно рассматривать лимфомы, рак мозга, орофарингеальный рак и меланомы.

Другим важным следствием обширных эпидемиологических исследований можно считать рассчитанные модели риска, которые свидетельствуют о возможности значительного снижения социальных потерь от радон-индуцированных заболеваний. Развитие программ ремедиации жилых помещений, характеризующихся повышенным уровнем радона и просвещение домовладельцев в вопросах радоновой безопасности, имеет значительный потенциал по снижению смертности и повышению качества жизни.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ajrouche R. [и др.]. Quantitative Health Risk Assessment of Indoor Radon: A Systematic Review // *Radiation Protection Dosimetry*. 2017. № 1–2 (177). С. 69–77.
2. Al-arydah M. Estimating the burden of lung cancer and the efficiency of home radon mitigation systems in some Canadian provinces // *Science of The Total Environment*. 2018. (626). С. 287–306.
3. Axelsson G., Andersson E. M., Barregard L. Lung cancer risk from radon exposure in dwellings in Sweden: how many cases can be prevented if radon levels are lowered? // *Cancer Causes & Control*. 2015. № 4 (26). С. 541–547.
4. Barbosa-Lorenzo R. [и др.]. Residential radon and lung cancer: a cohort study in Galicia, Spain // *Cadernos de Saúde Pública*. 2017. № 6 (33).
5. Cao X. [и др.]. Radon-induced lung cancer deaths may be overestimated due to failure to account for confounding by exposure to diesel engine exhaust in BEIR VI miner studies // *PLOS ONE*. 2017. № 9 (12). С. e0184298.
6. Chen J. Lifetime lung cancer risks associated with indoor radon exposure based on various radon risk models for Canadian population // *Radiation Protection Dosimetry*. 2017. № 1–3 (173). С. 252–258.
7. Choi J. R. [и др.]. Novel Genetic Associations Between Lung Cancer and Indoor Radon Exposure // *Journal of Cancer Prevention*. 2017. № 4 (22). С. 234–240.

8. Choi J. R. [и др.]. Radon Exposure-induced Genetic Variations in Lung Cancers among Never Smokers // *Journal of Korean Medical Science*. 2018. № 29 (33).
9. Darby S. [и др.]. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies // *BMJ*. 2005. № 7485 (330). С. 223.
10. Del Risco Kollerud R., Blaasaas K. G., Claussen B. Risk of leukaemia or cancer in the central nervous system among children living in an area with high indoor radon concentrations: results from a cohort study in Norway // *British Journal of Cancer*. 2014. № 7 (111). С. 1413–1420.
11. Demoury C. [и др.]. Residential Exposure to Natural Background Radiation and Risk of Childhood Acute Leukemia in France, 1990–2009 // *Environmental Health Perspectives*. 2017. № 4 (125). С. 714–720.
12. Duan P. [и др.]. Nonlinear dose–response relationship between radon exposure and the risk of lung cancer: evidence from a meta-analysis of published observational studies // *European Journal of Cancer Prevention*. 2015. № 4 (24). С. 267–277.
13. Elío J. [и др.]. Estimation of residential radon exposure and definition of Radon Priority Areas based on expected lung cancer incidence // *Environment International*. 2018. (114). С. 69–76.
14. Gaskin J. [и др.]. Global Estimate of Lung Cancer Mortality Attributable to Residential Radon // *Environmental Health Perspectives*. 2018. № 5 (126). С. 057009.
15. Gaskin J. [и др.]. Utility gains from reductions in the modifiable burden of lung cancer attributable to residential radon in Canada // *Canadian Journal of Public Health*. 2018. № 4 (109). С. 598–609.
16. Gawęłek E., Drozdowska B., Fuchs A. Radon as a risk factor of lung cancer // *Przegląd Epidemiologiczny*. 2017. № 1 (71). С. 90–98.
17. Grundy A. [и др.]. Lung cancer incidence attributable to residential radon exposure in Alberta in 2012 // *CMAJ Open*. 2017. № 2 (5). С. E529–E534.
18. Hunter N. [и др.]. Calculation of lifetime lung cancer risks associated with radon exposure, based on various models and exposure scenarios // *Journal of Radiological Protection*. 2015. № 3 (35). С. 539–555.
19. Khan S. M. [и др.]. Radon, an invisible killer in Canadian homes: perceptions of Ottawa-Gatineau residents // *Canadian Journal of Public Health*. 2018.
20. Kim J.-H., Ha M. The Disease Burden of Lung Cancer Attributable to Residential Radon Exposure in Korean Homes // *Journal of Korean Medical Science*. 2018. № 29 (33).
21. Langlois P. H. [и др.]. Residential radon and birth defects: A population-based assessment: Radon and Birth Defects // *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2016. № 1 (106). С. 5–15.
22. López-Abente G. [и др.]. Residential radon and cancer mortality in Galicia, Spain // *Science of The Total Environment*. 2018. (610–611). С. 1125–1132.
23. Lubin J. H., Boice J. D. Lung cancer risk from residential radon: meta-analysis of eight epidemiologic studies // *Journal of the National Cancer Institute*. 1997. № 1 (89). С. 49–57.
24. Mitchell A. L., Griffin W. M., Casman E. A. Lung Cancer Risk from Radon in Marcellus Shale Gas in Northeast U.S. Homes: Radon-Related Lung Cancer Risk from Marcellus Shale Natural Gas // *Risk Analysis*. 2016. № 11 (36). С. 2105–2119.
25. Noh J. [и др.]. Residential radon and environmental burden of disease among Non-smokers // *Annals of Occupational and Environmental Medicine*. 2016. № 1 (28).
26. Oancea S. C. [и др.]. County level incidence rates of chronic lymphocytic leukemia are associated with residential radon levels // *Future Oncology*. 2017. № 21 (13). С. 1873–1881.
27. Peckham E. C. [и др.]. Residential Radon Exposure and Incidence of Childhood Lymphoma in Texas, 1995–2011 // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2015. № 10 (12). С. 12110–12126.
28. Rodríguez-Martínez Á. [и др.]. Residential radon and small cell lung cancer. A systematic review // *Cancer Letters*. 2018. (426). С. 57–62.
29. Ruano-Ravina A. [и др.]. Residential radon exposure and esophageal cancer. An ecological study from an area with high indoor radon concentration (Galicia, Spain) // *International Journal of Radiation Biology*. 2014. № 4 (90). С. 299–305.
30. Ruano-Ravina A. [и др.]. Residential radon exposure and brain cancer: an ecological study in a radon prone area (Galicia, Spain) // *Scientific Reports*. 2017. № 1 (7).
31. Salgado-Espinosa T., Barros-Dios J.M., Ruano-Ravina A. Radon exposure and oropharyngeal cancer risk // *Cancer Letters*. 2015. № 1 (369). С. 45–49.
32. Schwartz G. G., Klug M. G. Incidence rates of chronic lymphocytic leukemia in US states are associated with residential radon levels // *Future Oncology*. 2016. № 2 (12). С. 165–174.
33. Schwartz G. G., Klug M. G. Motor neuron disease mortality rates in U.S. states are associated with well water use // *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*. 2016. № 7–8 (17). С. 528–534.
34. Teras L. R. [и др.]. Residential radon exposure and risk of incident hematologic malignancies in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort // *Environmental Research*. 2016. (148). С. 46–54.
35. Truta L. A., Hofmann W., Cosma C. Lung cancer risk due to residential radon exposures: estimation and prevention // *Radiation Protection Dosimetry*. 2014. № 1–3 (160). С. 112–116.
36. Vienneau D. [и др.]. Effects of Radon and UV Exposure on Skin Cancer Mortality in Switzerland // *Environmental Health Perspectives*. 2017. № 6 (125). С. 067009.
37. Vogelntanz-Holm N., Schwartz G. G. Radon and lung cancer: What does the public really know? // *Journal of Environmental Radioactivity*. 2018. (192). С. 26–31.
38. VoPham T. [и др.]. Environmental radon exposure and breast cancer risk in the Nurses' Health Study II // *Environmental Health*. 2017. № 1 (16).
39. Health Effects of Exposure to Radon: BEIR VI Washington, D.C.: National Academies Press, 1999.

# ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ У ЛЮДЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЗАГРЯЗНЕННОЙ РТУТЬЮ МЕСТНОСТИ

## STUDY OF THE POLYMORPHISMS OF XENOBIOTIC DETOXIFICATION GENES IN PEOPLE LIVING IN THE AREA CONTAMINATED WITH MERCURY

**L. Shinetova  
S. Bekeyeva**

*Summary.* Mercury is an ecotoxicant that causes a wide range of changes in the body and has a harmful effect on human health. It is widely used in industry, agriculture, and medicine. In Kazakhstan, in the city of Temirtau, there is a high level of contamination with mercury from the acetaldehyde plant. Thus, the purpose of our study was to determine the polymorphisms of xenobiotic detoxification genes (GCLM, GSTM1, GSTT1, GSTP1) of people living in contaminated areas of mercury. The study included 90 people living in a land contaminated with mercury (Temirtau), and 90 conditionally healthy people living in the Akmola region (control group). The results showed that polymorphism in GSTM1 can affect urine mercury levels. The toxic effects of mercury can be related to the duration of the population's residence in the affected area. The detected elevated levels of inorganic mercury in the urine of exposed individuals indicate that its harmful effects on public health still persist.

*Keywords:* Mercury, xenobiotics, polymorphism, genes detoxification.

**Шинетова Ляззат Еркековна**

Евразийский национальный университет  
им. Л. Н. Гумилева, Астана, Казахстан  
Lyazzat\_daniar@mail.ru

**Бекеева Саулемай Айдаровна**

К.б.н., Евразийский национальный университет  
им. Л. Н. Гумилева, Астана, Казахстан  
alima77764@mail.ru

*Аннотация.* Ртуть — экотоксикант, вызывающий широкий спектр изменений в организме и оказывающий вредное воздействие на здоровье человека. Она широко используется в промышленности, сельском хозяйстве, медицине. В Казахстане в городе Темиртау наблюдается высокий уровень загрязнения ртутью с завода по производству ацетальдегида. Таким образом целью нашего исследования было определение полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков (GCLM, GSTM1, GSTT1, GSTP1) у людей, проживающих на загрязненной ртутью местности. В исследование были включены 90 человек, проживающие в загрязненной ртутью местности (Темиртау), и 90 условно-здоровые люди, проживающие в Акмолинской области (контрольная группа). Результаты показали, что полиморфизм в GSTM1 может влиять на уровень ртути в моче. Токсическое воздействие ртути может быть связано с продолжительностью проживания населения на пострадавшей территории. Обнаруженные повышенные уровни неорганической ртути в моче экспонированных лиц указывают на то, что ее вредное воздействие на здоровье населения все еще сохраняется.

*Ключевые слова:* Ртуть, ксенобиотик, полиморфизм, гены детоксикации.

## Введение

**З**агрязнение окружающей среды является одной из наиболее актуальных проблем современности. Одним из сильнейших по действию и наиболее распространенным химическим загрязнением является загрязнение тяжелыми металлами. Ртуть — тяжелый металл, попадание которого в организм человека приводит к возникновению множественных токсических эффектов. Несмотря на неоднократное подчеркивание негативного воздействия ртути на окружающую среду и здоровье человека, недостаточно известно о популяционных особенностях восприимчивости человека к ртутному воздействию, которое во многом зависит от врожденных антиоксидантных и детоксикационных механизмов. Антиоксидантный глутатионовый путь и гены, вовлеченные в этот путь, являются центральными для поддержания нормальных клеточных процессов и представляют собой одну из наиболее важных систем защиты организма [1, 2].

Глутатион участвует в ряде важных биологических функций, которые катализируются глутатионпероксидазами (GPx), глутатионредуктазой (GR) и глутатион-S-трансферазой (GST). При наличии окислительного стресса восстановленный глутатион (GSH) окисляется GPx с образованием глутатион-дисульфида (GSSG), который возвращается в GSH с помощью GR, чтобы гарантировать, что GSH поддерживается внутриклеточно для защиты клеток от окислительного повреждения. Таким образом, уровни активности ферментов GPx и GR в дополнение к уровням глутатиона могут служить индикаторами внутриклеточного окислительного стресса. Ферменты GST играют решающую роль в детоксикации путем конъюгирования побочных продуктов загрязнителей окружающей среды с глутатионом, что позволяет быстро удалять их из клетки и выделять в моче [2].

Глутатион-S-трансферазы (GST) являются важным семейством ферментов, участвующих в детоксика-

Таблица 1. Последовательности праймеров исследуемых генов

Ген	Полиморфизм	rs	Последовательности праймеров	Ссылки
GCLM	-588 C/T	41303970	F: CTC AAG GGC AAA GAC TCA R: CCG CCT GGT GAG GTA GAC AC	[9]
GSTP1	Ile105Val	1695	F: GTA GTT TGC CCA AGG TCA AG R: AGC CAC CTG AGG GGT AAG	[11]
GSTT1	-/-, -/+, +/+		F: TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC R: TTCA CCG GAT CAT GGGC CAG CA	[12]
GSTM1	-/-, -/+, +/+		F: GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG R: GTT GGG CTC AAA TATACGGTG G	[12]
CYP1A1			F: GAA CTG CCA CTT CAG CTG TCT R: CAG CTG CAT TTG GAA GTG CTC	[12]

ции ксенобиотиков, включая ионы тяжелых металлов. Показано, что у людей *GSTT1* преимущественно экспрессируется в эритроцитах [3] и в небольших количествах в плаценте [4]. Было также показано, что *GSTP1* экспрессируется в плаценте [4], а также в эпителии легких [5], а *GSTM1* преимущественно экспрессируется в печени [3]. Делеции в генах *GSTT1* и *GSTM1* приводят к полной потере ферментативной функции. Приблизительно 50% европейцев гомозиготны по делеции в *GSTM1* и 20–25% по делеции в *GSTT1* [6]. У подвергшихся воздействию ртути и имеющих делеционные варианты генов *GSTM1* и *GSTT1*, происходит замедление процессов элиминации ртути, повышение ее биоаккумуляции и индукции оксидативного стресса [7]. *GSTP1* представляет собой полиморфный ген, который содержит замены в кодоне 105 (Ile105Val) и 114 (Ala114Val), которые приводят к изменению активности фермента [8]. Кроме того, *GCLM* участвует в синтезе глутатиона. Ферменты, которые являются частью окислительно-восстановительного цикла глутатиона и являются предшественниками в синтезе глутатиона, также играют важную роль в защите от окислительного стресса. *GCLM* содержит полиморфизм в 5'-фланкирующей области (-588C / T) [9]. Наследование мутантных вариантов в этих детоксикационных генах может изменять метаболизм и выведение ксенобиотиков из организма, что может объяснить различную восприимчивость к неблагоприятным последствиям для здоровья различных форм ртути.

На сегодняшний день исследований эффектов взаимодействия ртути и генетических вариаций генов глутатион-S-трансфераз на здоровье населения темиртауского региона не проводилось. Таким образом, целью нашего исследования является определение полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков (*GCLM*,

*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*) у людей, проживающих на загрязненной ртутью местности.

## Материалы и методы исследования

### Объекты исследования

В исследуемую выборку включены 180 человек, из них 90 человек (основная группа), проживающие на ртутьсодержащей территории (Темиртауский регион), и 90 — условно-здоровые люди (контрольная группа, люди проживающие в п. Воздвиженка, Акмолинская область).

### Выделение ДНК

Геномную ДНК выделяли из венозной крови участников исследования методом высаливания [10]. Количественное содержание ДНК оценивали на спектрофотометре (Nanodrop 1000). Концентрация выделенной ДНК варьировала в пределах 10–130 нг/мкл.

### Анализ содержания ртути в моче

Содержание ртути в моче у исследованных определяли методом инверсионной вольтамперометрии в лаборатории медицинской экологии в НЦГТ и ПЗ МОН РК г. Караганда. Собирали в стерильные пластиковые чашки для сбора. Образцы сразу после взятия были доставлены в лабораторию для измерения содержания ртути. Так, 1,0–2,0 мл образцов мочи выливали в 20–25 мл кварцевой чашки, затем добавляли азотную кислоту и образцы сжигали в электропечи в контролируемых температурных условиях с добавлением азотной кислоты и перекиси водорода до отжига. Полученную золу растворяли в хлористоводородной кислоте. Содержа-

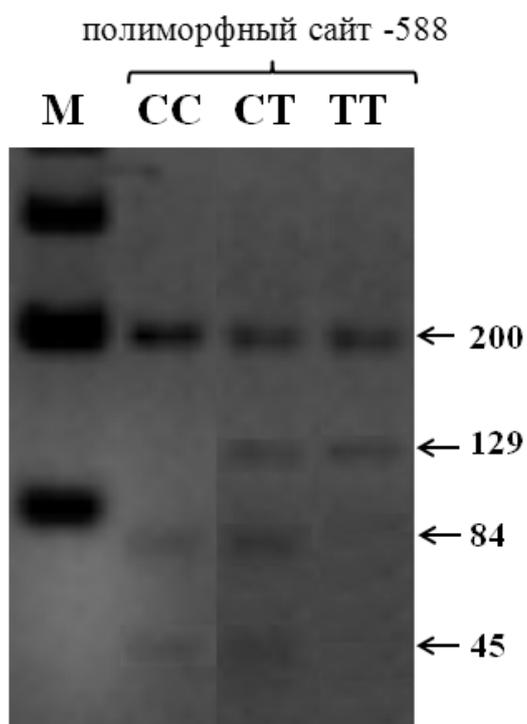


Рис. 1. Электрофореограмма ПЦР-продуктов, полученные после рестрикции гена GCLM, демонстрирующий 3 генотипа полиморфизма участка гена GCLM

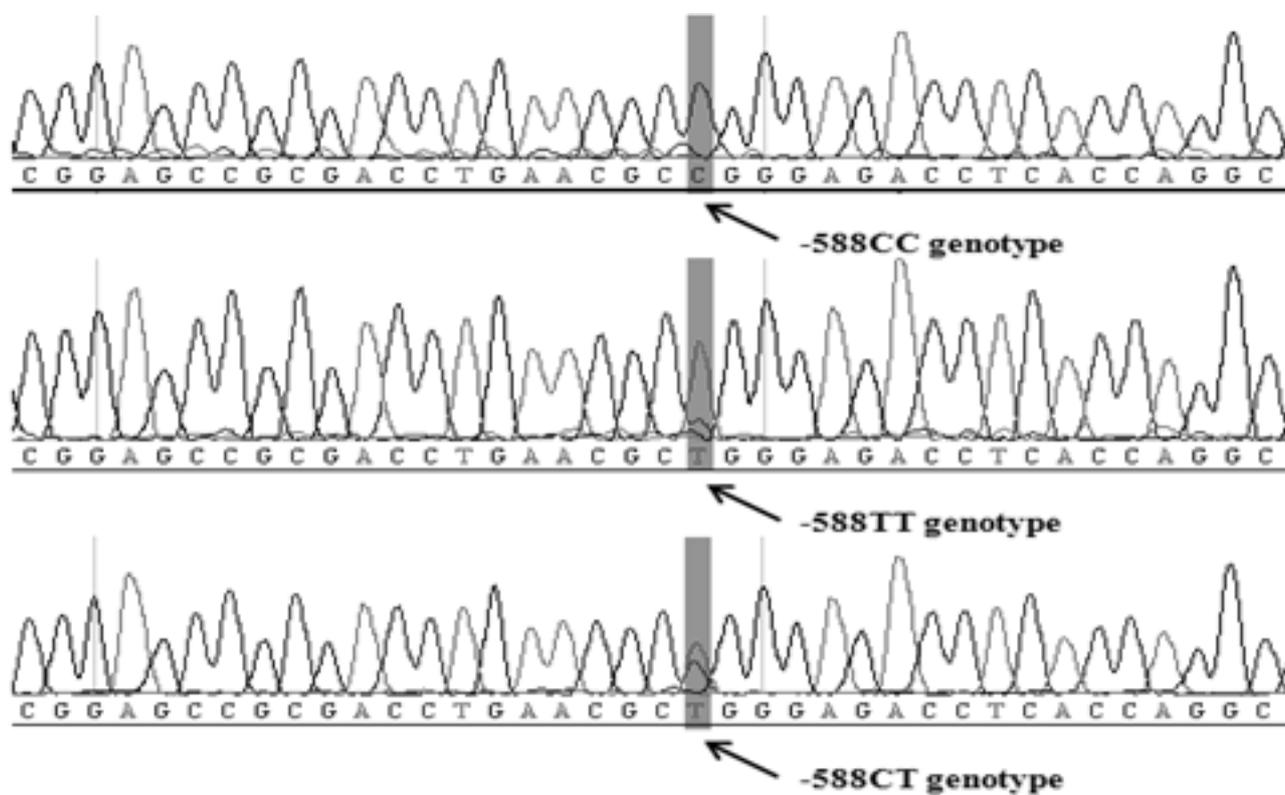


Рис. 2. Хроматограмма участка гена GCLM, содержащего полиморфизм -588C/T.

ние ртути определяли с помощью инверсионной вольтамперометрии.

### Генетический анализ исследуемых генов

Генетический анализ проводили с помощью ПЦР. Были подобраны праймеры для определения полиморфизма в генах *GCLM*, *GSTP1*, *GSTM1* и *GSTT1*. Олигонуклеотидная последовательность для прямого и обратного праймеров приведена в таблице 1.

### Генотипирование гена *GCLM*

Набор представленных выше праймеров предназначен для получения методом ПЦР фрагмента промотора гена *GCLM* в 329 п.о., охватывающий –588С/Т полиморфный сайт и дополнительный сайт для рестриктазы *MspI* в качестве контроля. Смесь для амплификации объемом 25 мкл включала 2мкл геномной ДНК; 0,5 мкл каждого праймера, 0,25 мкл dNTP, 2,5 мкл 10хПЦР буфера, стерильной воды 19.65мкл и 0,1мкл (0.02 У/мкл) Taq-полимеразы.

Продукты амплификации анализировали в 3% агарозном геле в присутствии бромистого этидия и визуализировали фрагменты в проходящем УФ-свете. Электрофорез проводили в камере для горизонтального электрофореза Gel Doc (Bio-Rad, США). В качестве электрода использовали 1х TAE-буфер (40 мМ Трис, 20 мМ уксусной кислоты, 1 мМ ЭДТА).

Документирование полученных результатов проводили, используя систему документаций гелей Gel Doc с программным обеспечением QuantityOne (Bio-Rad, США). Размеры молекул анализируемых образцов ДНК определяли путем сопоставления их электрофоретической подвижности в геле с подвижностью маркеров (DNA Ladder 1kb, Ferments).

После проведения рестрикции участка гена *GCLM* образцы с генотипом СС были идентифицированы наличием продуктов 200-, 84- и 45-п.н.) в гель-электрофорезе; у лиц с генотипом СТ были идентифицированы 200-, 129-, 84- и 45-п.н. и те, у которых были идентифицированы 200 и 129 п.н., являлись носителями генотипа ТТ, как показано на рисунке 1.

Для подтверждения результатов рестрикции было проведено секвенирование всех исследуемых образцов. Пример электрофореграммы приведен на рисунке 2.

### Генотипирование гена *GSTP1*

Смесь для амплификации объемом 10 мкл включала 100–200 нг геномной ДНК; 10 пкмоль каждого праймера,

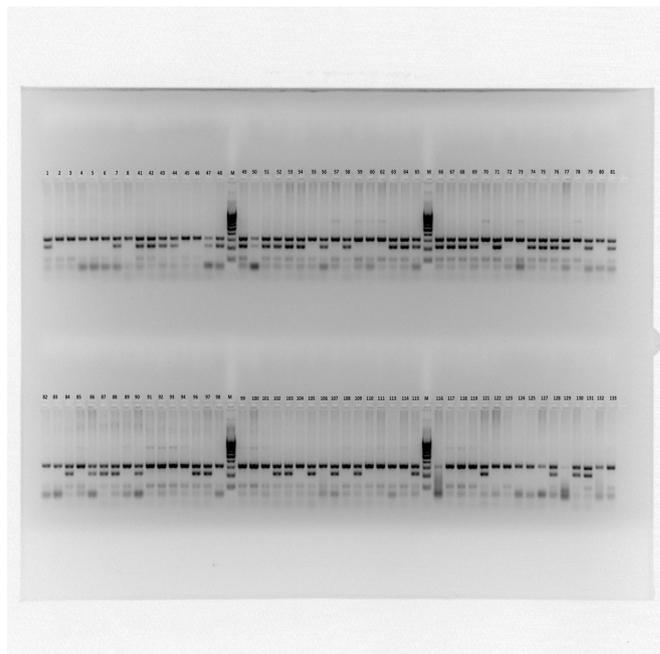


Рис. 3. Электрофореграмма продуктов ПЦР генов *GSTM1*, *GSTT1* и *CYP1A1*

10 мМ dNTP, 2,5 мкл 10хПЦР буфера (10 мМ KCl, 100 мМ Трис HCl, pH 9,0) и 0,5 единицы ДНК-полимеразы [11].

Продукты амплификации анализировали в 3% агарозном геле в присутствии бромистого этидия и визуализировали фрагменты в проходящем УФ-свете. Наличие или отсутствие полос позволяло судить о наличии или отсутствии полиморфизмов.

### Генотипирование делеционного полиморфизма генов *GSTM1* и *GSTT1*

Определение делеционного полиморфизма генов *GSTM1* и *GSTT1*, проводили методом ПЦР в мультиплексном режиме. При проведении ПЦР допускалось одновременное генотипирование обоих генов, причем ген *CYP1A1* был включен в качестве внутреннего контроля для проверки успешности ПЦР в случае отсутствия обоих генов. Смесь для амплификации объемом 20 мкл включала 30–50 нг геномной ДНК образцов, 15 пмоль каждого праймера (таблица 2); 10мМ dNTP, 2 мкл 10хПЦР буфера (10мМ KCL, 100 мМ Трис-HCl, pH 9.0) b 0.5 У ДНК — полимеразы.

Программа ПЦР амплификации включала: горячий старт 94 °С, денатурацию 94 °С в течение 4 минут; 35 циклов: 94 °С — 30 секунд, 59 °С — 60 секунд, 72 °С — 60 секунд; финальная элонгация 72 °С — 10 минут. Продукты мультиплексной ПЦР анализировали в 2% агарозном геле рисунок 3.

Таблица 2. Характеристика исследуемой и контрольной групп

	Исследуемая группа N=90	Контрольная группа N=91	P-значение
Возраст, год, среднее $\pm$ SD	57 $\pm$ 12.4	53 $\pm$ 6.2	p>0.05
Женщины, n (%)	49 (54.4)	47 (51.6)	p>0.05
Мужчины, n (%)	41 (45.6)	44 (48.4)	p>0.05
Индекс массы тела (ИМТ), n (%)			
<20 кг/м <sup>2</sup>	5 (5.56)	7 (7.7)	
20–25 кг/м <sup>2</sup>	10 (11.1)	18 (19.8)	
25–30 кг/м <sup>2</sup>	31 (34.4)	48 (52.7)	
> 30 кг/м <sup>2</sup>	42 (46.7)	18 (19.8)	
Курение, n (%)			
Не курящие	72 (80.0)	70 (76.9)	p>0.05
Курящие	18 (20.0)	21 (23.1)	
Пациенты с гипертензией, n (%)	41 (45.6)	-	
Содержание ртути в моче (среднее $\pm$ SD) (мкг Hg / л)	2.53 $\pm$ 0,9	0.17 $\pm$ 0.05	p<0.05

Таблица 3. Частота встречаемости генотипов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* и *GCLM* в исследуемых групп

Гены	Основная группа (жители Темиртау)	Контрольная группа
	Частота генотипов, %	Частота генотипов, %
GCLMC/C	94,4 (84)	98,9 (89)
GCLMC/T	4,4 (4)	1,1 (1)
GCLMT/T	2,2 (2)	-
GSTP1 <sup>ile/ile</sup>	60,0 (54)	72,2 (65)
GSTP1 <sup>ile/val</sup>	35,3 (32)	22,2 (20)
GSTP1 <sup>val/val</sup>	4,5 (4)	5,6 (5)
GSTT1+	41,1 (37)	70,0 (63)
GSTT1-	58,9 (53)	30,0 (27)
GSTM1+	44,4 (40)	50,0 (45)
GSTM1-	55,6 (50)	50,0 (45)
GSTT1+GSTM1	12,2 (11)	33,3 (30)

О наличии или отсутствии делеционного полиморфизма гена *GSTM1* свидетельствует присутствие или в отсутствие полосы из 480 пар оснований (п.о.), гена *GSTT1* — полосы из 215 п.о., соответственно. Полосы в 312 п.о. (соответствуют CYP1A1 гену) должны быть в наличии, и они использовались в качестве внутреннего контроля для документирования успешной ПЦР амплификации [12].

#### Статистический анализ

Тест Mann-Whitney использовался для определения различий в параметрах (содержание ртути в моче) между исследуемыми группами. Статистическая обработка данных проводилась с использованием Microsoft Excel и Graph Pad Prism 6.

Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайн-

берга и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в выборках больных и здоровых использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса.

#### Результаты исследования и их обсуждение

В Казахстане одним из основных источников загрязнения ртутью окружающей среды был завод «Карбид», расположенный в г. Темиртау. С 1950 по 1997 гг происходил сброс сточных вод ацетальдегидного производства ПО «Карбид» в реку Нуру. Появление ртути в пойме реки обусловлено главным образом летучей золой электростанции. Максимальная концентрация ртути была обнаружена в 15 км ниже источника загрязнения. Протяженность ртутной экспозиции вниз по течению составляла около 75 км, где по оценкам сосредотачивалось около

Таблица 4. Сравнение результатов рестрикции и генотипирования участка гена GCLM

№ исследуемого образца	Результаты рестрикции			Результаты генотипирования		
	СС	СТ	ТТ	СС	СТ	ТТ
1	+			+		
2	+					
3	+					
28		+			+	
56		+		+		
59		+		+		
67		+		+		
91		+		+		
120		+		+		
123		+		+		
131		+		+		
135			+	+		
138		+		+		
140		+				+
141		+				
143		+			+	
144			+			+
146		+		+		
148		+		+		
149	+			+		
150		+		+		
152			+	+		
153	+				+	
154	+			+		
157	+			+		
166	+				+	
167		+			+	
172	+			+		
173	+			+		
178		+		+		
180		+		+		

Таблица 5. Частота аллелей и генотипов GSTM1, GSTT1, GSP1 GCLM и содержание ртути в моче у лиц, проживающих в регионе Темиртау

Гены	Частота аллелей	Частота генотипов, %	Содержание ртути в моче, мкг/л
GCLM <sup>CC</sup>	89,2 (132)	86,5 (64)	2,40±1,35
GCLM <sup>CT</sup>		5,4 (4)	1,9±0,2
GCLM <sup>TT</sup>	10,8 (16)	8,1 (6)	1,32±0,78
GSTP1 <sup>ile/ile</sup>	76,7 (132)	60,5 (52)	2,44±1,5
GSTP1 <sup>ile/val</sup>		32,5 (28)	2,31±1,0
GSTP1 <sup>val/val</sup>	23,3 (40)	7 (6)	2,24±1,3
GSTT1+		63 (51)	2,23±1,2
GSTT1-		37 (30)	2,24±1,5
GSTM1+		56,2 (50)	1,49±0,49
GSTM1-		43,8 (39)	2,91±0,9

9,4 тонн ртути. Характеристика экспонированных и неэкспонированных лиц приведена в таблице 2. Средний возраст индивидуумов, подвергшихся воздействию ртути, составил  $54 \pm 13,5$  лет, а неэкспонированных лиц —  $53 \pm 13,2$  года. Не обнаружено существенных различий в распределении по возрасту, полу и курению табака между группами. Экспонированная группа преимущественно состояла из пенсионеров (42%), школьных учителей (23%), бывших шахтеров (7%), водителей (6%), домохозяйек и безработных (6%).

Было обнаружено статистически значимое различие между исследуемыми группами по содержанию ртути в моче.

Основные результаты по частотам встречаемости генотипов генов *GCLM*, *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* в исследуемых группах представлены в таблице 3. Распределение генотипов не отклонялось от равновесия Харди-Вайнберга.

Генотипы *TT*, *CT*, и *CC* гена *GCLM* присутствовали в 2 (2,2%), 4 (4,4%), и 84 (94,4%) образцов в основной группе, соответственно, и в контрольной группы присутствовали 0 (0,0%), 1 (1,1%), 89 (98,9%), соответственно. Необходимо отметить, что результаты генотипирования участка гена *GCLM* частично подтвердились с результатами рестрикции таблица 4. По результатам 31 генотипированных образцов только у 9 лиц совпал с результатами рестрикции.

Согласно полученным результатам генетического анализа гена *GSTP1* ~<1051le гомозиготный тип (дикий тип) является наиболее частым в исследуемых группах: в основной группе — 60%, в контрольной — 72,2%. Гетерозиготные носители этого полиморфизма преобладали среди жителей Темиртауского региона 35,3%, а в контрольной группе всего 22,2%. Различие результатов мутантного аллеля между жителями Темиртауского региона и контрольными образцами не было значительным, 4,5% и 5,6% соответственно.

Делеция гена *GSTT1* было обнаружено у 58,9% и 30,0% участников исследования основной и контрольной групп, соответственно. Делеция гена *GSTM1* было обнаружено у 55,6% жителей Темиртауского региона и у 50,0% участников контрольной группы. У большинства жителей Темиртауского региона выявлена делеция генов *GSTT1* и *GSTM1*, но частота делеций обоих генов у одного индивидуума выше у контрольных лиц 30 (33,3%), а у жителей Темиртауского региона этот показатель значительно ниже — 11 (12,2%).

Участники исследования, проживающие в регионе Темиртау, были обследованы на содержание ртути в моче

для определения ассоциации с глутатионовыми генами детоксикации. В статистических моделях, сравнивающих уровни ртути среди групп генотипов, все полиморфизмы были разделены на основные гомозиготные, гетерозиготные и малые гомозиготные группы, за исключением полиморфизмов делеции *GSTM1* и *GSTT1*, которые были разделены на две группы генотипов (двойная делеция по сравнению по меньшей мере с одной неповрежденной копией) таблица 5.

Ген глутатион S-трансферазы M1 (*GSTM1*) был выбран для исследования на основании гипотезы о том, что наличие или отсутствие этого аллеля может быть связано с выраженностью поражения ртутью. В исследуемой группе 43,8% индивидуумов были гомозиготными по нефункциональному нулевому аллелю *GSTM1* (*GSTM1*-) (таблица 4). Лица с фенотипом *GSTM1* (-/-) показали более высокую концентрацию ртути в моче, чем лица *GSTM1* + ( $F = 21,51$ ,  $p < 0,05$ ). Локус *GSTT1* был полиморфным в популяции с частотой нулевого генотипа *GSTT1* ~<37%, но не было обнаружено связи между распределением нулевого фенотипа *GSTT1* и уровнем ртути в моче ( $F = 0,11$ ,  $p = 0,74$ ). Результаты для генов *GSTT1* и *GCLM* были схожи с геном *GSTP1* без какой-либо связи между полиморфным аллелем и уровнем ртути ( $F = 0,15$ ,  $p = 0,85$ ). Интересно, что межличностные отличия по биомаркерам ртути могут быть частично объяснены генетическими факторами. Наши результаты подтверждают эту гипотезу. Например, ртуть выводится из организма после конъюгации с глутатионом, который включен в глутатион-S-трансферазы (*GSTs*, *GST theta 1*, *GSTT1*, *GST mu 1*, *GSTM1*, *GST pi 1*, *GSTP1*) и косвенно зависит от ферментов глутатионного синтеза и путей деградации (каталитическая и модификационная глутамат-цистеин-лигаза, *GCLC*, *GCLM*, глутатионсинтетаза, *GSS*, глутатионредуктаза, *GSR*,  $\gamma$ -глутамилтрансфераза 1, *GGT1*) [13]. Генетический полиморфизм характерен для генов глутатиона, которые участвуют в распределении, метаболизме и элиминации ртути. Как отмечалось в недавних эпидемиологических исследованиях, такие полиморфизмы могут влиять на уровни биомаркеров ртути, что в конечном итоге может улучшить понимание индивидуальных отличий ртутного воздействия [14, 15]. Эти данные подтверждают, что генетические полиморфизмы в ключевых генах, выводящих ртуть, могут лежать в основе различий в распределении и накоплении ртути в организме.

## Заключение

Это исследование расширяет знания о генетических ассоциациях с уровнями биомаркеров ртути. Результаты показывают, что полиморфизм в *GSTM1* может влиять на уровень ртути в моче, хотя необходимы дальнейшие исследования. Будущие исследования ге-

нетических факторов, влияющих на токсичность ртути, должны оценивать основные источники воздействия ртути (употребление воды, рыбы и других продуктов) в более крупных когортах, используя все биомаркера (мочу, кровь, волосы). В исследуемом регионе патологический эффект ртути сохраняется на населении.

Токсическое воздействие ртути может быть связано с продолжительностью проживания населения на пострадавшей территории. Обнаруженные повышенные уровни неорганической ртути в моче облученных лиц указывают на то, что её вредное воздействие на здоровье населения остается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lomaestro B., Malone M. Glutathione in health and disease: pharmacotherapeutic issues // *Ann. Pharmacother.* — 1995. — Vol. 29(12). — P. 1263–1273.
2. Forman H., Zhang H., Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis // *Mol. Aspects Med.* — 2009. — Vol. 30(1–2). — P. 1–12.
3. Hayes J., Strange R. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences // *Pharmacology.* — 2000. — Vol. 61(3). — P. 154–166.
4. Rajmakers M., Bruggeman S., Steegers E., Peters W. Distribution of components of the glutathione detoxification system across the human placenta after uncomplicated vaginal deliveries // *Placenta.* — 2002. — Vol. 23(6). — P. 490–496.
5. Antila S., Hirvonen A., Vainio H., Husgafvel-Pursiainen K., Hayes J., Ketterer B. Immunohistochemical localization of glutathione S-transferases in human lung // *Cancer Res.* — 1993. — Vol. 53(23). — P. 5643–5648.
6. Garte S., Gaspari L., Alexandrie A., Ambrosone C., Autrup H., Autrup J., Baranova H., Bathum L., Benhamou S., Boffetta P., Bouchardy C., Breskvar K., Brockmoller J., Cascorbi I., Clapper M., Coutelle C., Daly A., Dell’Omo M., Dolzan V., Dresler C., Fryer A., Haugen A., Hein D., Hildesheim A., Hirvonen A., Hsieh L., Ingelman-Sundberg M., Kalina I., Kang D., Kihara M., Kiyohara C., Kremers P., Lazarus P., Le Marchand L., Lechner M., van Lieshout E., London S., Manni J., Maugard C., Morita S., Nazar-Stewart V., Noda K., Oda Y., Parl F., Pastorelli R., Persson I., Peters W., Rannug A., Rebbeck T., Risch A., Roelandt L., Romkes M., Ryberg D., Salagovic J., Schoket B., Seidegard J., Shields P., Sim E., Sinnet D., Strange R., Stücker I., Sugimura H., To-Figueras J., Vineis P., Yu M., Taioli E. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2001. — Vol. 10(12). — P. 1239–1248.
7. Gundacker C., Komarnicki G., Jagiello P., Gencikova A., Dahmen N., Wittmann K. J. Glutathione-S-transferase polymorphism, metallothionein expression, and mercury levels among students in Austria. *Sci. Total. Environ.* — 2007. — Vol. 385. — No. 1–3. — P. 37–47.
8. Watson M., Stewart R., Smith G., Massey T., Bell D. Human glutathione S-transferase P1 polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution // *Carcinogenesis.* — 1998. — Vol. 19. — P. 275–280.
9. Nakamura S., Sugiyama S., Fujioka D., Kawabata K., Ogawa H., Kugiyama K. Polymorphism in glutamate-cysteine ligase modifier subunit gene is associated with impairment of nitric oxide-mediated coronary vasomotor function // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108(12). — P. 1425–1427.
10. Miller S., Dykes D., Polesky H. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells // *Nucleic Acids Research.* — 1988. — Vol. 16(3). — P. 1215.
11. Ishii T., Matsuse T., Teramoto S., Matsui H., Miyao M., Hosoi T., Takahashi H., Fukuchi Y., Ouchi Y. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* — 1999. — Vol. 54(8). — P. 693–696.
12. Lee K., Kim S., Woo H., Hong Y., Cho H. C. Increased frequencies of glutathione S-transferase (GSTM1 and GSTT1) gene deletions in Korean patients with acquired aplastic anemia // *Blood.* — 2001. — Vol. 98(12). — P. 3483–3485.
13. Ballatori N., Clarkson T. Biliary secretion of glutathione and of glutathione-metal complexes // *Fundam Appl Toxicol.* — 1985. — Vol. 5(5). — P. 816–831.
14. Gundacker C., Wittmann K., Kukuckova M., Komarnicki G., Hikkel I., Gencik M. Genetic background of lead and mercury metabolism in a group of medical students in Austria // *Environ Res.* — 2009. — Vol. 109. — P. 786–796.
15. Custodio H., Harari R., Gerhardssoon L., Skerfving S., Broberg K. Genetic influences on the retention of inorganic mercury // *Arch Environ Occup Health.* — 2005. — Vol. 60. — P. 17–23.

© Шинетова Ляззат Еркековна (Lyazzat\_daniar@mail.ru), Векеева Саулемай Айдаровна (alima77764@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

# ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПОСТРОЕНИЯ УСТОЙЧИВОЙ ВОЕННОЙ СВЯЗИ И ВОЗМОЖНЫЕ СПОСОБЫ ИХ РЕАЛИЗАЦИИ

## THE BASIC PRINCIPLES OF BUILDING A STABLE MILITARY CONNECTION AND POSSIBLE WAYS TO IMPLEMENT THEM

**E. Isakov**  
**A. Myakotin**  
**M. Pylinsky**  
**S. Kryvtsov**  
**G. Baiseitov**  
**A. Drozdov**

*Summary.* the article presents the basic principles of building a stable military connection and possible ways of their implementation. To assess the effectiveness of the use of military communication systems, an indicator of real capacity is introduced. Identify options for the development of military communication systems in the context of certain trade-offs.

*Keywords:* stable military communication, real bandwidth, analog signals, digital signals.

Особая актуальность приведенных в данной статье положений вызвана совокупностью достаточно сложных научно технических проблем в части обеспечения устойчивости военной связи на фоне стремительного совершенствования функциональных свойств специальных средств и комплексов информационного противоборства.

Одна из основных причин, послужившая источником для последующей за три последних десятилетия науч-

**Исаков Евгений Евгеньевич**  
 Д.т.н., с.н.с., ФГКВОУ ВО «Военная академия связи им. Маршала Советского Союза С. М. Будённого» (г. Санкт Петербург)  
 isakoveenic@gmail.com

**Мякотин Александр Викторович**  
 Д.т.н., профессор, ФГКВОУ ВО «Военная академия связи им. Маршала Советского Союза С. М. Будённого» (г. Санкт Петербург)  
 aleksandrmyakotin@gmail.com

**Пылинский Максим Валерьевич**  
 К.воен.н., ФГКВОУ ВО «Военная академия связи им. Маршала Советского Союза С. М. Будённого» (г. Санкт Петербург)  
 pylinskii.maksim@mail.ru

**Кривцов Станислав Петрович**  
 Старший преподаватель, ФГКВОУ ВО «Военная академия связи им. Маршала Советского Союза С. М. Будённого» (г. Санкт Петербург)  
 staskriv@mail.ru

**Байсаитов Гани Нуралиевич**  
 К.т.н., ФГКВОУ ВО «Военная академия связи им. Маршала Советского Союза С. М. Будённого» (г. Санкт Петербург)  
 bayyseitov.ganinurgalievich@rambler.ru

**Дроздов Антон Сергеевич**  
 Преподаватель, ФГКВОУ ВО «Военная академия связи им. Маршала Советского Союза С. М. Будённого» (г. Санкт Петербург)  
 das280574@yandex.ru

*Аннотация.* в статье представлены основные принципы построения устойчивой военной связи и возможные способы их реализации. Для оценки эффективности использования военных систем связи вводится показатель реальной пропускной способности. Определены варианты развития военных систем связи в рамках определенных компромиссных соотношений.

*Ключевые слова:* устойчивая военная связь, реальная пропускная способность, аналоговые сигналы, цифровые сигналы.

но — технической политики в области военной связи, была связана с сформировавшимися и закреплёнными в соответствующих нормативных документах представлениями о реальном содержании показателя устойчивости военной связи.

В данном случае, взамен известных и прогнозируемых противодействующих военной связи факторов, существующими нормативными документами предлагается учитывать, всего лишь три таких частных опе-

ративных показателя, как живучесть, техническая надежность и помехоустойчивость[1]. При этом, учет столь усеченного числа частных показателей устойчивости осуществляется субъективным уровне из-за слабо испытательной базы для соответствующих количественных и иных оценок. В действительности, это имеет негативные последствия для соответствующих программ развития техники, именно поэтому, в качестве основного обобщенного показателя эффективности военной связи предложено применять такое фундаментальное понятие, как реальная пропускная способность. Это понятие введено поскольку любые предложения по совершенствованию и развитию военной связи должны строиться на объективной, подтверждаемой реальной практикой физической основе. Только в таком случае становится достоверный, на физическом, количественном и иных уровнях объективный учёт существующих взаимосвязей между техническими (физическим, технологическими, электрическими и пр.) параметрами военных средств и комплексов связи (ВСКС) и возможной (прогнозируемой) совокупности противодействующих их эффективному применению, как внутренних, так и внешних дестабилизирующих факторов. Именно этим подтверждается, и особая значимость наличия для военной связи специальной многопараметрической испытательной базы и без которой недостижимыми становятся полноценный учет отмеченных выше взаимосвязей и качественная реализация самих развития средств и комплексов военной связи[2].

Использование показателя реальной пропускной способности, показало, что по аналогии с иными системами вооружений, военная связь должна строиться и развиваться в рамках вполне определенных компромиссных соотношений, поскольку, с наращиванием значений технической пропускной способности ВСКС по вполне объективным (физическим) причинам, в соответствии с фундаментальными положениями из общей теории связи происходит неизбежная деградация базовых показателей их устойчивости, в данной статье сделан вывод, что основу их качественного развития должен составлять оптимальный (компромиссный) выбор соотношений между устойчивостью и пропускной способностью ВСКС. Причем, при подобном выборе основная значимость должна принадлежать именно показателю устойчивости.

С применением показателя реальной пропускной способности видно, что реализуемые планы по дальнейшему и многократному наращиванию значений технической пропускной способности ВСКС носят несбалансированный характер, поскольку они отодвигают их от области компромиссных соотношений со всеми вытекающими из этого последствиями для устойчивости контура военного управления[3,4].

Основное содержание сведено к необходимости радикальной замены на уровне телекоммуникационных средств и систем одних типов переносчиков сигналов электросвязи аналоговых, на другой тип цифровые. Это требует реконструкции дорогостоящей составляющей военной связи. В связи с этим, в предлагаемых материалах изложена отличная позиция в части реконструкции военной связи.

На существующем этапе развития основное внимание предложено сосредоточить на переводе военной связи с ручных способов контроля и управления на автоматизированные в соответствии с разработанными на современных подходах и технологиях аппаратно-программных решениях, часть из них была развернута и успешно применяется на узлах связи. В статье показано, что военная связь должна совершенствоваться и развиваться диалектически в двух альтернативных дополняющих друг — друга направлениях, аналоговая и аналогово — цифровая и каждое из направлений имеет свое место и условия рационального применения, сочетающее в себе рациональное совмещение достоинств одной и другой систем.

В связи с этим военную связь необходимо развивать в следующих направлениях:

- ◆ преимущественного применения цифровых сигналов и технологий на уровне ограниченных по размерам технических средств, таких как ПЭВМ, оконечная аппаратура, модемы, коммутаторы, АТС, средства контроля, засекречивания, управления, защиты от помех и т.п.;
- ◆ преимущественного применения аналоговых сигналов электросвязи и технологий при построении протяженных линейных и сетевых структур (применения аналоговых сигналов электросвязи при передаче информации между удаленными объектами в сложной электромагнитной и иной обстановке).
- ◆ расширенного применения современных способов цифровой обработки аналоговых сигналов электросвязи, которые должны составлять основу построения современных эффективных по экономическим и иным базовым показателям военных и гражданских телекоммуникационных систем.

В связи с этим цифровая обработка сигналов реально и позволяет создать современную аппаратуру аналоговых каналов (ААК) с частотным разделением каналов (ЧРК), обладающую качественно новыми свойствами в сравнении со штатными ААК с ЧРК[5].

К их числу относятся такие, как:

- ◆ предоставление абонентам каналов связи с особо узкими полосами частот от единиц, десятков

Гц и выше, в зависимости от ранга абонента и обстановки по связи;

- ◆ возможная концентрация всего ресурса систем передачи информации на приоритетных направлениях;
- ◆ возможная автоматическая коммутация каналов и линейных трактов без систем синхронизации;
- ◆ осуществление автоматической блокировки подверженных интенсивным помехам каналов и трактов,
- ◆ полноценное сопряжение ЦААК (ЦАСП) с штатным парком ААК (АСП) и другое.

На основе этих принципов разработаны макеты аналоговой аппаратуры каналаообразования на цифровых фильтрах, которые позволяют заменить существующую аппаратуру каналаообразования массой в несколько сотен килограмм на плату в компьютере осуществляющую цифровую обработку аналоговых сигналов. Этим показана необходимость разработки и применения ЦААК с ЧРК, что позволит сохранить нынешнюю инфраструктуру транспортной (телекоммуникационной) составляющей военной связи с одновременным приданием ей качественно новых свойств для особых условий ее военного применения.

Вместе с тем, показано, что в результате стремительно совершенствования специальных технологий, пригодных для создания, как военных телекоммуникационных систем, так и средств противодействий им, качественное руководство развитием того и другого не может быть без создания независимых производств. Основой для отработки и обеспечения требуемых свойств военной связи и средств информационного противоборства должны стать многопараметрические испытательные полигоны. В настоящее время реализация перспективных ВСКС, то в соответствии с предложенным в статье показателем реальной пропускной способности, сводится к их построению с существенно меньшими значениями технической пропускной способности, при одновременном многократном наращивании их частотной емкости. Основаниями этому служат данные о реальных закономерностях, обуславливающих необходимость развития ВСКС в рамках компромиссных соотношений между их устойчивостью и пропускной способностью.

Вместе с тем в статье сделан вывод, что из-за опережающих темпов развития средств информационного противоборства тенденция на дальнейшее сокращение значений технической пропускной способности ВСКС (числа широкополосных каналов связи и высоких скоростей передачи информации) неизбежно сохранится. Значительное сокращение показателей технической пропускной способности ВСКС на канальном уровне в рамках многочастотных систем связи не означает

ущерба для устойчивости контура боевого управления. Более того, здесь формируются новые возможности для обеспечения устойчивой военной связи за счет реализации гибкого маневрирования частотными и диапазонными ресурсами ВСКС, оперативным повышением их разведзащищенности до требуемых значений. В рамках предлагаемого пути совершенствования и развития военной связи станет возможна ускоренная разработка и принятие на снабжение эффективных средств радиоэлектронной борьбы (РЭБ) на лётно-подъёмных средствах с использованием бортовых передатчиков помех и их согласованное применение (с целью обеспечения ЭМС) с собственными наземными линиями и сетями связи. Отсутствие на снабжении подобного рода средств имеет не только военную, но и иную значимость, поскольку потенциально возможный разрушительный потенциал в отношении систем связи и управления не только не уступает оружию массового поражения и высокоточному оружию, но и превосходит их и применение таких средств не сопровождается экологическими и иными последствиями для окружающей среды.

Для обеспечения особо устойчивой связи применительно к условиям информационного противоборства в интересах военной связи разрабатываются предложения по развертыванию особо эффективной специальной выделенной аналоговой (на способах ЦОС) телекоммуникационной сети в основу ее построения которой не смогут составлять нынешние и перспективные гражданские сети связи, объективно развивающиеся под воздействием общественных потребностей в направлении постоянного наращивания значений технической пропускной способности (числа каналов, скоростей передачи информации и пр.), т.е. вне рамок компромиссных соотношений с показателями устойчивости. В качестве материально-технической основы для развертывания подобной сети предложено использовать современные радиорелейные станции сантиметрового (СМВ) и миллиметрового (ММВ) диапазонов волн (совместно с ААК и ЦААК с ЧРК), располагающих потенциально наивысшими по сравнению с любыми иными типами систем передачи информации показателями устойчивости (реальной пропускной способности). Развертывание таких сетей с применением в качестве базовой аппаратуры каналаообразования, ЦААК с ЧРК,— создаст объективные предпосылки для построения мобильной компоненты военной связи на без узловых основы, с сопутствующими этому оперативно-техническими, экономическими и иными выигрышами.

Обобщенная оценка сформировавшейся на данный момент в военной связи совокупности оперативно — технических и иных проблем свидетельствует о том, что качественное их разрешение должно учитывать главный показатель устойчивости военной связи такой как реальная пропускная способность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исаков Е. Е. Основные принципы построения устойчивой военной связи и возможные способы их реализации. СПб.: ВАС. 2015. — 448 с.
2. Орлова Л.И., Кривцов С. П., Хамдан М. Р., Байсаитов Г. Н., Абд Кадар А. Я. Модель функционирования транспортной сети связи в условиях потока отказов и воздействия дестабилизирующих факторов // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки» —2018, -№ 6, -с. 45–48.
3. Орлова Л.И., Кривцов С. П., Хамдан М. Р., Байсаитов Г. Н., Абд Кадар А. Я. Основные методологические вопросы по формированию морфологической структуры транспортной сети связи на этапах планирования и реконфигурации в рамках задач управления // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки» —2018, -№ 6, -с. 49–54.
4. Исаков Е.Е., Мякотин А. В., Губская О. А., Кривцов С.П. Оптимальная цифровизация военных систем связи // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки» —2017, -№ 3–4, -с. 22–26
5. Исаков Е. Е., Мякотин А. В., Жадан А. П., Кривцов С.П, Басулин Д. В. Оценка необходимых и достаточных значений реальной пропускной способности военных систем передачи информации. Информация и космос. Радиотехника и связь. СПб. 2017. С. 133–136.

---

© Исаков Евгений Евгеньевич ( isakoveenic@gmail.com ), Мякотин Александр Викторович,  
Пылинский Максим Валерьевич ( pylinskii.maksim@mail.ru ), Кривцов Станислав Петрович,  
Байсаитов Гани Нуралиевич ( bayuseitov.ganinurgalievich@rambler.ru ), Дроздов Антон Сергеевич ( das280574@yandex.ru ).  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Военная академия связи им. Маршала Советского Союза С. М. Будённого

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНАЛОГОВЫХ И ЦИФРОВЫХ КАНАЛОВ И СИСТЕМ ПЕРЕДАЧИ ПО СВОЙСТВАМ ВОЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

## COMPARATIVE ANALYSIS OF ANALOG AND DIGITAL CHANNELS AND TRANSMISSION SYSTEMS ON THE PROPERTIES OF MILITARY EFFICIENCY

**E. Isakov  
A. Myakotin  
M. Pylinsky  
S. Kryvtsov  
G. Baiseitov  
A. Drozdov**

*Summary.* the article presents a comparative analysis of analog and digital channels and transmission systems on the properties of military efficiency. The estimation of efficiency of use of military communication systems of the guarded analog and digital channels is given. The characteristics of military communication systems in the context of certain trade-offs.

*Keywords:* military communications, real bandwidth, analog signals, digital signals, signal-to-noise ratio.

**В** отечественной военной науке и практике существует точка зрения, что цифровые системы передачи (ЦСП) многократно превосходят аналоговые (АСП) по возможным скоростям и объемам передачи информации за единицу времени. На этой основе еще в 70-х годах прошлого века было прекращено военное промышленное производство АСП и запущено промышленное производство ЦСП. Однако, данное телекомму-

**Исаков Евгений Евгеньевич**  
Д.т.н., с.н.с., ФГКВОУ ВО «Военная академия связи им. Маршала Советского Союза С. М. Будённого» (г. Санкт Петербург)  
isakoveenic@gmail.com

**Мякотин Александр Викторович**  
Д.т.н., профессор, ФГКВОУ ВО «Военная академия связи им. Маршала Советского Союза С. М. Будённого» (г. Санкт Петербург)  
aleksandrmyakotin@gmail.com

**Пылинский Максим Валерьевич**  
К.воен.н., ФГКВОУ ВО «Военная академия связи им. Маршала Советского Союза С. М. Будённого» (г. Санкт Петербург)  
pylinskii.maksim@mail.ru

**Кривцов Станислав Петрович**  
Старший преподаватель, ФГКВОУ ВО «Военная академия связи им. Маршала Советского Союза С. М. Будённого» (г. Санкт Петербург)  
staskriv@mail.ru

**Байсаитов Гани Нуралиевич**  
К.т.н., ФГКВОУ ВО «Военная академия связи им. Маршала Советского Союза С. М. Будённого» (г. Санкт Петербург)  
bayyseitov.ganinurgalievich@rambler.ru

**Дроздов Антон Сергеевич**  
Преподаватель, ФГКВОУ ВО «Военная академия связи им. Маршала Советского Союза С. М. Будённого» (г. Санкт Петербург)  
das280574@yandex.ru

*Аннотация.* в статье представлен сравнительный анализ аналоговых и цифровых каналов и систем передачи по свойствам военной эффективности. Дана оценка эффективности использования военных систем связи посторожённых аналоговых и цифровых каналах. Определены характеристики военных систем связи в рамках определенных компромиссных соотношений.

*Ключевые слова:* военная связь, реальная пропускная способность, аналоговые сигналы, цифровые сигналы, соотношение сигнал/шум.

никационное оборудование не смогло в полной мере заменить АСП, для её надёжной работы требовалась замена большого количества кабельных линий связи и усилительных пунктов, что не было сделано и в настоящее время.

Вместе с тем, в начала 90-х годов, кроме ЦСП отечественных производителей, стало закупаться оборудова-

ние ЦСП зарубежных компаний с канальной емкостью от нескольких десятков до сотен и более каналов связи для оснащения ею как гражданской, так и военной связи. В значительных объемах оно продолжает закупаться в настоящее время. В связи с этим зарубежные ЦСП применяются для боевого управления войсками и оружием, что не может вызывать опасения, а в некоторых случаях и вообще не применимо. Обусловлено это не только многократным расширением в рамках ЦСП, по сравнению с АСП, полосы частот сигналов электросвязи (до 100 и более раз), но и с наличием у них каналов синхронизации с уязвимыми свойствами ко всем видам помех и искажений[1]. Это вызывает необходимость специального рассмотрения на сопоставительной основе (на физическом, количественном и иных уровнях) базовых свойств АСП и ЦСП с целью выявления и обоснования рациональных путей и способов их практического применения в военной связи.

#### Аналоговые сигналы и каналы электросвязи:

В соответствии с базовыми положениями из общей теории связи, аналоговые сигналы электросвязи характеризуются бесчисленным множеством возможных их значений на оси частот и описываются функцией непрерывного времени. Теоретически им изначально присущ бесконечный динамический, что позволяет рассчитывать на устойчивую передачу отдельных видов информационных сигналов в сложной оперативной и иной обстановке за счет применения типовых аналоговых каналов тональной частоты (ТЧ) с штатными полосами частот  $\Delta F = 3.1$  кГц).

В значительной мере этому способствует и возможное дополнительное применение в рамках АСП специальных (современных) способов дискретной (цифровой) обработки аналоговых сигналов (ЦОС). С их применением, например, обеспечиваются режимы работы, позволяющие одновременно передавать по одному каналу ТЧ в шифрованном виде до 3-х и более телефонных и телеграфных сообщений одновременно. К сожалению, за малым исключением, данные способы и технологии оказались упущенными из вида отечественной наукой и практикой. В случае их применения, например, на уровне канала ТЧ АСП с применением отмеченных выше технологий, вполне возможной становится одновременная передача по нему до нескольких речевых и иных информационных сигналов, как в открытом, так и в шифрованном виде, так же оказываются возможными и способы особо устойчивой передачи информации с использованием, как более широких (десятки кГц), так и узкополосных каналов электросвязи (вплоть до значений в 10...100 Гц).

Более того, за счет применения в рамках АСП способов ЦОС,— становятся возможными, как формирование систем передачи информации с наперед заданными свойствами (на канальном, линейном и сетевом уровнях), так и с гибким управлением такими свойствами в процессе самой эксплуатации (выборочным управлением амплитудами сигналов электросвязи, их полосами частот, числом самих каналов связи, их рациональным размещением на оси частот, с возможной передачей по таким каналам видео сигналов (вплоть до реализации режимов видео конференц — связей др.).

#### Цифровые сигналы и каналы электросвязи

В соответствии с базовыми положениями из общей теории связи, цифровые сигналы электросвязи придуманы человеком, природа таких сигналов «не знает». Они являются функцией дискретного времени и характеризуются счетным множеством возможных их значений. Цифровые способы представления информации дали мощный толчок к развитию счетных машин (арифмометров, ЭВМ), цифровой электроники. Их применение послужило основой для быстрого роста производительности труда в промышленном производстве и стремительного прогресса во многих иных областях человеческой деятельности. Вместе с тем, так называемая «Цифровизация» послужила основой для появления класса особо широкополосных и многоканальных систем передачи информации, базирующихся на преимущественном использовании коаксиальных и волоконно — оптических линий связи. Однако, в отечественной военной и гражданской связи сам процесс перевода АСП на ЦСП, был распространен, как на основные типы военных средств УКВ, радиорелейной, тропосферной и спутниковой радиосвязи, так и на основные типы многоканальных радио- и проводных средств гражданской связи (в рамках системы связи Ростелекома и смежных с ним структур). Произшедшая «цифровизация» особо негативным образом отразилась на показателях устойчивости военной связи по причинам, как многократного расширения полосы частот цифровых сигналов электросвязи в сотни, а зачатую и в тысячи раз, так и по причинам появления в их рамках уязвимых ко всем видам помех и искажений каналов синхронизации, поступающих в том числе и со стороны зарубежных телекоммуникационных сетей.

Сравнительный анализ ширины спектров (полосы частот) аналоговых и цифровых сигналов электросвязи в наглядном виде возможен на примере занимаемой в линейном тракте АСП и ЦСП полосы частот одним аналоговым и, соответственно, одним цифровым сигналом электросвязи. Так, в рамках АСП с любой канальной ем-

костью, полоса частот одного (типового) сигнала электросвязи имеет фиксированное значение и составляет:

$$\Delta F = 3.1 \text{ кГц}$$

В рамках применения современных телекоммуникационных технологий по каналам связи с такими полосами частот оказывается возможной одновременная передача до нескольких речевых сигналов в открытом и в зашифрованном виде, передача сигналов многоканальной телеграфии, видеоизображений, картографических документов с удовлетворительным качеством и многое другое[2]. Стремительное совершенствование современных технологий в области цифровой обработки аналоговых сигналов (ЦОС) открывает все новые возможности для «плотной упаковки» востребованных видов связи в узких и сверх узких полосах частот в интересах обеспечения особо устойчивой военной и иной связи. Минимально возможная в рамках ЦСП полоса частот основного цифрового сигнала электросвязи (ОЦК) составляет около 100 КГц, что в 30 раз больше полосы частот канала АСП и обычно используется в связке с каналами СП более высокой иерархии). Минимально возможная в рамках ЦСП полоса частот одного цифрового сигнала электросвязи (на уровне цифрового потока Е1 со штатной скоростью 2048 Кбит/с) составляет:

$$\Delta F \cong 12 \text{ мГц}$$

и растет с близкой к квадратичной зависимости в рамках цифровых потоков более высокой иерархии (Е2, Е3, СТМ-1 т.д).

Естественно, что в рамках подобного роста полосовых свойств систем передачи информации неизбежными оказываются многопорядковые потери в чувствительности радиоприема и в устойчивости всех видов связи.

Сравним на уровне АСП и ЦСП объемы передаваемой (принимаемой) информации за Единицу времени на уровне одинаковых линейных трактов на основе АСП и ЦСП остаются одинаковыми, хотя в рамках ЦСП требуемые полосовые (частотные) и энергетические затраты на передачу информации могут многократно превышать затраты в АСП. Объективным ограничивающим фактором на расширенное применение в военной связи цифровых сигналов электросвязи и систем передачи служит фундаментальная из общей теории связи формула Шеннона, которая связывает между собой в строгих математических и физических пропорциях значения скорости передачи информации (СТ бит/с) с полосой частот канала электросвязи ( $\Delta f$  Гц) и с отношениями в точке приема мощности сигнала ( $P_c$  Вт) к мощности шума ( $P_{ш}$  Вт) и имеет следующий вид:

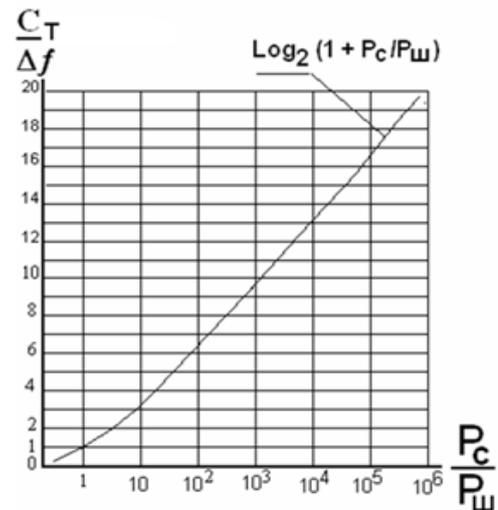


Рис. 1. Формула Шеннона в наглядном виде для количественных оценок

$$C_T \text{ бит/с} = \Delta f \times \text{LOG}_2(1 + P_c / P_{ш}) \quad (1).$$

где:  $P_{ш} = N_0 \times \Delta f$  — мощность «тепловых» шумов на входе приемной системы;

$N_0 = \kappa T_{ш}$  — спектральная плотность мощности «тепловых» шумов;

$\kappa = 1,37 \times 10^{-23}$  Вт. сек / град — постоянная Больцмана;

$T_{ш} = T_0 (N_{ш} - 1)$  соответствует шумовой температуре приемной системы;

$N_{ш}$  — коэффициент шума приемной системы (в идеальном случае  $N_{ш} = 1$ );

$T_0 = 300$  град. по Кельвину (температура окружающей среды);

$\text{LOG}_2$  — логарифм с основанием два.

Особая практическая значимость данного выражения состоит и в том, что вводимые им количественные меры позволяют оценивать эффективность различных типов линий (каналов, ВСКС), начиная еще с этапов эскизного проектирования средств связи, устанавливать условия согласования в информационном отношении различных систем передачи и каналов связи между собой, каналов связи с потребителем, формировать обоснованные требования к ряду технических параметров аппаратуры связи и др. Оно же показывает на количественном уровне и те предельные возможности, к которым следует стремиться при разработке ВСКС, линий и сетей связи[3].

В графическом виде данное выражение представлено на Рис. 1.

Здесь показан характерный для любых типов систем передачи информации особо быстрый (экспоненциаль-

ный) рост требуемых значений мощности сигналов электросвязи в точке приема (рост требований к значениям РС/РШ) с наращиванием значений скоростей передачи информации (значений СТ), или числа каналов связи (Nк).

Так, в соответствии с данными рис. 1, при значениях:  $C/\Delta f = 3$  — отношение РС/РШ в точке приема должно быть не менее 10;

$C/\Delta f = 8$  — отношение РС/РШ в точке приема должно быть не менее 1000;

$C/\Delta f = 20$  — отношение РС/РШ в точке приема должно быть не менее 100000.

Иначе говоря, семикратный рост значений скоростей передачи информации при неизменной полосе частот тракта связи ( $\Delta f$  — Const, РШ — Const) требует увеличения мощности сигнала в точке приема не менее чем в: 100000 раз. Естественно, что подобный эффект проявляется именно в цифровых системах связи, где исходной отсчетной единицей служит не канал ТЧ АСП (с полосой частот 3.1 кГц), а цифровой поток Е1, состоящий из 32 нормализованных по характеристикам каналов ОЦК, изначально характеризующихся особой широкополосностью самих цифровых сигналов электросвязи

( $\Delta f$  ОЦК = 400 кГц,  $\Delta f$  Е1 = 12 МГц). Очевидно, что подобного рода динамика быстрого роста полосовых (частотных) и энергетических затрат на передачу информации в полной мере проявляется в рамках именно ЦСП любых типов и предназначения. Для некоторого их ослабления используются в каналообразующих системах (УКВ, РРЛ, ТРЛ, ИСЗ и др.) дополнительно применяются способы кодирования радиосигналов (от КАМ — 2 до КАМ — 256 и выше) с целью их преобразования на участках переноса радиосигналов (из пункта «А» в пункт «В») из цифрового вида к аналоговому и наоборот. Однако достигаемый на этой основе эффект по-прежнему остается на много порядков ниже по сравнению с типовыми радиосредствами на основе АСП. Что же касается вполне возможного и расширенного применения как в военной, так и в гражданской связи АСП в составе радио — и проводных средств с дополнительным использованием современных способов цифровой обработки сигналов (ЦОС), то они оказались упущенными из вида отечественной наукой и практикой. В случае их практической реализации (что подтверждается результатами инициативного макетирования) открываются качественно новые возможности по построению особо устойчивых ВСКС с гибкими свойствами для прогнозируемых условий военного и информационного противоборства.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Е. Исаков. «Основные принципы построения устойчивой военной связи и возможные способы их реализации» СПб ВАС, 2015, 448с).
2. Исаков Е. Е., Мякотин А. В., Губская О. А., Кривцов С. П. Оптимальная цифровизация военных систем связи // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки» — 2017, -№ 3–4, -С. 22–26
3. Исаков Е. Е., Мякотин А. В., Жадан А. П., Кривцов С. П., Басулин Д. В. Оценка необходимых и достаточных значений реальной пропускной способности военных систем передачи информации. Информация и космос. Радиотехника и связь. СПб. 2017. С. 133–136.

© Исаков Евгений Евгеньевич (isakoveenic@gmail.com), Мякотин Александр Викторович, Пылинский Максим Валерьевич (pylinskii.maksim@mail.ru), Кривцов Станислав Петрович, Байсаитов Гани Нуралиевич (bayuseitov.ganinurgalievich@rambler.ru), Дроздов Антон Сергеевич (das280574@yandex.ru).  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Военная академия связи им. Маршала Советского Союза С. М. Будённого

## СПОСОБЫ ПОСТРОЕНИЯ УСТОЙЧИВОЙ СИСТЕМЫ ВОЕННОЙ СВЯЗИ

## WAYS TO BUILD A STABLE SYSTEM OF MILITARY COMMUNICATION

**E. Isakov**  
**A. Myakotin**  
**M. Pylinsky**  
**S. Kryvtsov**  
**G. Baiseitov**  
**A. Drozdov**

*Summary.* The paper presents an assessment of the current state of the existing military communication systems (both stationary and field) from the point of view of operational and tactical conditions typical for special information operations conducted by the enemy, as well as an assessment of the directions of their further development.

*Keywords:* analog transmission systems, digital signal processing, stability, information confrontation, electromagnetic radiation.

**Н** и для кого не секрет, что в современных войнах главные усилия воюющих сторон сосредотачиваются не на уничтожении живой силы, вооружения и военной техники, а на выводе из строя систем управления войсками и оружием и прежде всего средств и систем связи, как их наиболее уязвимых подсистем.

На современных этапах это наиболее эффективные способы достижения победы, как в локальных, так и в крупномасштабных войнах.

**Исаков Евгений Евгеньевич**

*Д.т.н., с.н.с., ФГКВУ ВО «Военная академия связи им. Маршала Советского Союза С. М. Будённого» (г. Санкт-Петербург)*

*isakoveenic@gmail.com*

**Мякотин Александр Викторович**

*Д.т.н., профессор, ФГКВУ ВО «Военная академия связи им. Маршала Советского Союза С. М. Будённого» (г. Санкт-Петербург)*

*aleksandrmyakotin@gmail.com*

**Пылинский Максим Валерьевич**

*К.воен.н., ФГКВУ ВО «Военная академия связи им. Маршала Советского Союза С. М. Будённого» (г. Санкт-Петербург)*

*pylinskii.maksim@mail.ru*

**Кривцов Станислав Петрович**

*Старший преподаватель, ФГКВУ ВО «Военная академия связи им. Маршала Советского Союза С. М. Будённого» (г. Санкт-Петербург)*

*staskriv@mail.ru*

**Байсаитов Гани Нуралиевич**

*К.т.н., ФГКВУ ВО «Военная академия связи им. Маршала Советского Союза С. М. Будённого» (г. Санкт-Петербург)*

*bayyseitov.ganinurgalievich@rambler.ru*

**Дроздов Антон Сергеевич**

*Преподаватель, ФГКВУ ВО «Военная академия связи им. Маршала Советского Союза С. М. Будённого» (г. Санкт-Петербург)*

*das280574@yandex.ru*

*Аннотация.* в работе представлены оценки текущего состояния ныне существующих систем военной связи (как стационарных, так и полевых) с точки зрения оперативно-тактических условий, характерных для проводимых противником специальных информационных операций, а также оценка направлений их дальнейшего развития.

*Ключевые слова:* аналоговые системы передачи, цифровая обработка сигналов, устойчивость, информационное противоборство, электромагнитное излучение.

Основными объектами поражения в таких операциях оказываются пункты управления, узлы, линии и сети связи. Именно они становятся основными объектами целенаправленной разведки и поражения противника.

Так, наши полевые системы связи весьма благоприятствуют всем видам разведки противника [1], как по причинам особой громоздкости самих полевых узлов связи и пунктов управления, так и по причинам их компактного размещения вблизи групп командно-штабных машин (КШМ) и штабных машин оперативного состава.

КВ радиоцентры легко вскрываемы из-за большой мощности излучения передатчиков и больших антенных полей. Радиорелейные линии демаскируют расположение группировок войск и пунктов управления высокоподнятыми крупногабаритными антеннами и непрерывным радиоизлучением, станции тропосферной связи — крупными габаритами и большой мощностью излучения. Уже давно замечено [1], что наши радиорелейные и тропосферные станции являются для разведки и средств поражения противника своеобразными «приводными маяками» на наши пункты управления.

Существенно усугубляет положение вещей и ныне принятая к промышленной реализации по сути тотальная цифровизация как полевых, так стационарных систем военной связи [1]. Её применение обусловило не только многократное расширение занимаемой цифровой сигналы электросвязи полосы частот (в десятки — сотни и более раз!), но и появление особо уязвимых ко всем видам помех и искажений каналов синхронизации.

Известно, что в последние годы были приняты. Новые концепции ведения войн, в основе которых лежат борьба с системами управления и связи, и сосредоточение превосходящих сил противника на вскрытии и поражении наших систем управления и связи, при разработке и принятии основные программы развития систем военной связи (СВС) еще не были в достаточной мере осознаны и фактически не были приняты во внимание.

Поэтому в основу программ нынешнего развития СВС заложены лишь несколько модифицированные стандарты ЕСЭ РФ, которые изначально не рассчитана на обеспечение связи применительно к условиям будущей войны.

Что же касается ныне ведущихся исследований по созданию полевых модульных пунктов управления и их узлов связи, то они ведутся в основном на старой оперативно-тактической платформе.

Серьезными недостатками наших систем связи так же являются узкие диапазоны частот радиоизлучающих средств, отсутствие в войсках средств связи миллиметрового диапазона волн (ММВ), обладающих повышенной разведзащищенностью и помехоустойчивостью.

Наши системы связи практически беззащитны от электромагнитного излучения (ЭМИ) высокоточного ядерного взрыва (ВЯВ) и от так называемых магнитных бомб (МБ), которые становятся одним из наиболее эффективных средств поражения и вероятность применения которых в будущем резко возрастает в связи с изобретением неядерных генераторов ЭМИ (МБ) [3].

Новизна проблемы обусловлена тем, что применение новых генераторов ЭМИ не связано с риском развязывания ядерной войны, а, следовательно, вероятность их широкого применения многократно увеличивается. Кроме того, вероятность применения ЭМИ повышается ввиду того, что новые боеприпасы можно взрывать на любой высоте и так регулировать зону поражения, чтобы поля ЭМИ не воздействовали на свою систему связи.

Особенностью таких боеприпасов, как и ядерных источников ЭМИ, являются особо большие радиусы зон поражения в отношении подземных объектов связи, в том числе и размещаемых в скальных породах на глубинах до 100 метров и более. Новые генераторы создают поля ЭМИ с более крутым передним фронтом и с более мощной амплитудой, чем при ВЯВ. В результате этого ранее разработанные схемы и устройства защиты оказываются теперь мало эффективными. Таким образом, проблема защиты системы и средств связи от ЭМИ как бы возникает заново и приобретает особую актуальность.

Если возникшие проблемы в ближайшее время не будут осознаны и безотлагательно не будут развернуты работы по практической реализации путей коренной перестройки принципов, методов и средств управления и организации связи, то в случае крупномасштабной агрессии вероятного противника управление войсками окажется в такой сложной ситуации, в какой оно еще никогда не бывало. Эту ситуацию необходимо прогнозировать и всесторонне готовить к ней системы управления и связи.

Для достижения успеха в информационном противоборстве нам необходимо противопоставить противнику аналогичную операцию по обеспечению управления своими войсками и дезорганизации его управления.

Естественно, что при проведении данной специальной операции наряду с войсками связи будут участвовать части разведки, РЭБ, ВТО и другие. Поэтому, здесь, возникает задача централизованного управления ими из единого пункта управления.

Несомненно, что в данном случае в радикальном преобразовании нуждаются сами узлы связи пунктов управления. Новые информационные технологии, к числу которых в полной мере относятся специальные средства и способы цифровой обработки аналоговых сигналов электросвязи (ЦОС), — располагают потенциальными возможностями не только для частичного, но и для полного исключения из состава, как мобильной, так и стационарной компонентов военной связи громоздких узлов связи много аппаратного состава [2].

Наряду с организационными мерами для достижения успеха в информационном противоборстве с противником требуются как новые, так и существенно модернизированные действующие комплексы связи.

Их принципиальная новизна состоит в практическом использовании оперативных каналов связи с многократно меньшими (в десятки и более раз!) значениями их канальной емкости (либо скоростей передачи информации).

Известно, что разведка противника способна выполнять свои задачи практически во всем электромагнитном спектре. Поэтому наши радиоизлучающие средства должны использовать режимы кратковременной сеансовой связи, что реально возможно только в рамках только аналоговых (не цифровых!) режимах их функционирования.

Для обеспечения высокой помехозащищенности могут и должны применяться сверх узкополосные режимы работы радиолиний (вплоть до 10...20 Гц у КВ — УКВ линий и единиц КГЦ у радиорелейных, тропосферных и спутниковых линий). Это в десятки — сотни раз меньше ныне принятых значений в соответствующих средствах связи.

Безусловно, что речь в данном случае идет о создании качественно нового парка аналоговых средств связи, в основу построения, которого положены современные требования к самой устойчивости военной связи.

Таким образом, коренное изменение оперативных условий (ОТУ) организации и обеспечения связи по сравнению с традиционными способами подлежит всестороннему и глубокому осмыслению. Развитие техники и тактики связи должно быть взаимно обусловлено.

Несмотря на то, что вероятный противник ставит цель гарантированно вывести из строя нашу систему управления посредством специальной операции, наши возможности сохранить управление с помощью качественно новых (аналоговых, на способах ЦОС) систем и средств связи, адаптированных к целенаправленному на них воздействию, остаются.

Как система управления, так и средства связи должны обладать большими адаптивными способностями благоприятствовать тактике организации и обеспечения связи в различных условиях оперативной обстановки и обстановки по связи.

Поскольку в настоящее время невозможно достоверно прогнозировать параметры систем военной связи, соответствующие оперативно-тактическим условиям их функционирования в войнах 2030–2040 годов, — то представляется целесообразным определять диапазон возможной адаптации разрабатываемых СВС с таким расчетом, чтобы они могли, изменяя режимы и параметры, — выполнять свои задачи как в условиях подавляющего информационного воздействия противника, так и при более благоприятном для нашей стороны информационном противоборстве.

Тем более что современные коммуникационные технологии, в частности цифровые методы фильтрации и обработки сигналов на основе применения передовых достижений микроэлектроники, позволяют создавать весьма гибкие системы передачи, способные оперативно, в соответствии с потребностью, выбирать тип переносчика информационного сигнала (цифрового или аналогового), определять ширину полосы частот и пропускные способности приоритетных связей, изменять параметры разведзащищенности, помехоустойчивости и других свойств систем связи.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Исаков Е. Е., Мякотин А. В., Губская О. А., Кривцов С. П. Оптимальная цифровизация военных систем связи // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки» — 2017, -№ 3–4, -С. 22–26
2. Исаков Е. Е., Мякотин А. В., Жадан А. П., Кривцов С. П., Басулин Д. В. Оценка необходимых и достаточных значений реальной пропускной способности военных систем передачи информации. Информация и космос. Радиотехника и связь. СПб. 2017. С. 133–136.
3. Исаков Е. Е., Мякотин А. В., Кривцов С. П., Орлова Л. И. Принципы построения парка мобильных средств тропосферной связи с высокой устойчивостью

© Исаков Евгений Евгеньевич ( isakoveenic@gmail.com ), Мякотин Александр Викторович,  
 Пылинский Максим Валерьевич ( pylinskii.maksim@mail.ru ), Кривцов Станислав Петрович,  
 Байсаитов Гани Нуралиевич ( bayuseitov.ganinurgalievich@rambler.ru ), Дроздов Антон Сергеевич ( das280574@yandex.ru ).  
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

## ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРВИСОВ «УМНОГО ГОРОДА» ПУТЕМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДОЛОГИИ «ЖИВОЙ ЛАБОРАТОРИИ»

### INVESTIGATION OF SMART CITY SERVICES BY USING THE LIVING LAB METHODOLOGY

**V. Magomadov**

*Summary.* this paper investigates into such a phenomenon as "Smart City" which might become a reality for a lot modern cities due to the latest advancements in the field of information technologies. The paper explains what this phenomenon is and how we can start incorporating the services of Smart City into certain areas of a city. In addition, the paper covers how these services can be tested and what methods can be used for this, specifically, the paper discusses the Living Lab methodology according to which, these services are tested by engaging real consumers.

*Keywords:* Smart City, Living Lab, environment, information technologies, systems, sustainability, services, urbanization, open innovations, communication technologies

**Магоматов Висхан Салманович**

Старший преподаватель, ФГБОУ ВО Чеченский  
Государственный университет, г. Грозный, Россия  
vmagomadov@gmail.com

*Аннотация.* данная статья исследует такое явление, которое может стать реальностью для многих современных городов мира, благодаря последним достижениям в сфере информационных технологий, как «Умный город». Статья объясняет, чем именно является этот феномен и как можно начать внедрение сервисов умного города в ту или иную сферу города. Кроме того, в статье рассматривается то, как именно можно тестировать эти сервисы и какие методы могут быть при этом использованы, в частности, рассматривается методология живой лаборатории, согласно которой эти сервисы тестируются путем вовлечения реальных потребителей.

*Ключевые слова:* умный город, живая лаборатория, окружающая среда, информационные технологии, системы, устойчивость, сервисы, урбанизация, открытые инновации, коммуникационные технологии

Организация Объединенных Наций (ООН) сообщила, что в 2016 году в городах проживало около 54,5% населения мира. ООН также прогнозирует, что к 2030 году 60% мирового населения будет жить в городах [1]. Таким образом, можно видеть, что города растут в широких масштабах. Масштабирование базовых услуг до уровня растущего спроса создает проблему для городов. «Умный город», который соединяет свою физическую инфраструктуру, социальную систему и экономическую структуру с системами информационных технологий (ИТ) для повышения общей эффективности операций можно рассматривать как один из подходов. Повышение операционной эффективности может быть достигнуто путем принятия более эффективных операционных решений, сочетающих аналитику и моделирование [2]. Термин «умный город» стал одной из самых актуальных тем в новейшую эпоху науки и исследований. «Умный город» может быть определен с различных точек зрения. Простыми словами, город с технологическим прогрессом, который поддерживает граждан в их повседневных задачах, считается умным городом. Однако с увеличением численности населения города можно отметить неблагоприятное давление в виде социальных, экономических и экологических последствий [3]. В настоящее время, мотивирование граждан быть заботливыми по отношению к окружающей среде является проблемой, наряду с разработкой службы, способствующей такому поведению.

Из-за быстрой урбанизации около трех четвертей общего потребления энергии и большая часть выбросов парниковых газов (ПГ) вызываются городами, что делает их хорошим кандидатом для устойчивого развития. Устойчивое развитие определено в докладе Брундтланд как развитие, удовлетворяющее потребности настоящего без ущерба для потребностей будущего поколения [4]. Опять же, в случае умных городов концепции устойчивости и устойчивого городского развития генерируют осведомленность о производстве и использовании ресурсов, необходимых для жилых, промышленных, транспортных, коммерческих или рекреационных процессов [5]. Хотя и есть желание контролировать устойчивость городов (или последствия устойчивых действий), информация об этом явлении довольно расплывчата [6].

Услуги «умного города» признаются повышающими общее качество жизни жителей [7]. Умные города намерены применять информационно-коммуникационные технологии (ИКТ) во многих сферах, например, для мониторинга городского транспорта, водоснабжения, и движения, и для обеспечения безопасности дорожного движения, средств eHealth, тем самым поддерживая социально-экономическое благополучие жителей города [8]. Горожане являются одними из основных потребителей этих услуг «умного города». В данном исследовании, горожане рассматриваются как жители — люди, проживающие в городе в течение определенного пери-

ода — без учета законных прав, например, право голоса на национальных выборах. Таким образом, это исключает людей, посещающих город на короткий промежуток времени. В настоящее время, жители города вероятнее всего пользуются услугами, в которых они нуждаются больше всего для своих основных задач, таких как передвижение и проживание. Услуги, сосредоточенные в основном на экологических аспектах, хорошо работают во время теста, но теряют участие граждан в долгосрочной перспективе. Человеческая мотивация по своей природе динамична; то, что побуждает нас начать действие, может измениться, пока мы выполняем это действие [9]. Есть существенные данные, используемые приложениями для мотивации граждан в умном городе. Однако, если бы этим службам умного города уделялось больше внимания, они могли бы достичь устойчивости более быстрыми темпами. В случае проектирования сервисов умного города следует использовать определенные методы взаимодействия с пользователем. Инновационная деятельность в области новых технологий или услуг для государственного сектора должна разрабатываться в более широкой перспективе. Граждане являются не только пользователями, но и активной частью процесса развития. Граждане озабочены развитием технологий, поэтому их требования и ожидания применимы [10]. По мнению исследователей, развитие в общественном секторе со временем становится все более сложным, и для создания решения, поддерживающего много уровней сложности, требуется более одного субъекта [11]. Открытые инновации, вовлекающие граждан в процесс, могут стать решением такой сложности. Живые лаборатории — это особый тип среды, создаваемой в реальных условиях, для размещения открытых инноваций, где гражданин может активно участвовать на протяжении всего проекта, следуя определенным методологиям с использованием специальных инструментов, до их реализации в обществе.

Существует множество способов использования инноваций гражданами. Живые лаборатории — это современное решение, создающее среду для внедрения инноваций. Живая лаборатория является средой и процессом для развития идей и преобразования их в решения. Другими словами, живые лаборатории рассматриваются как открытые пространства для обсуждения и развития идей. Это открытое пространство инноваций является распространенной концепцией в частных офисах и учреждениях [12]. В последнее время, государственные объединения начали внедрять открытые инновационные методы, открывая новые возможности для развития, позволяя жителям предлагать ответы на административные вопросы в открытом пространстве [6]. Открытое развитие, таким образом, позволяет людям, решающим эти проблемы, перефразировать элементы, преимущества, или даже планы действий, что может спо-

собствовать выживанию ассоциации [9]. Таким образом, живая лаборатория предоставляет возможности для открытых инноваций.

Есть две позиции, мотивирующие существование живых лабораторий. Во-первых, потребители рассматриваются как со-создатели продвижения, а во-вторых, тестирование проводится в реальной обстановке [5, 6]. Есть три основных столпов живых лабораторий, еще известных как структура треугольника. Столпами являются живая окружающая среда, подход живой лаборатории, и результат инноваций. Среду живой лаборатории можно описать с точки зрения технической инфраструктуры, контекста реальной жизни, сообщества, масштаба, продолжительности жизни, уровня открытости и подхода экосистемы. С другой стороны, в подходе живой лаборатории основными проблемами являются оценка, контекст, совместное создание и роль пользователя. В этом случае, пользователи должны иметь возможность предоставлять положительные или отрицательные отзывы при взаимодействии с разработчиками и исследователями посредством опросов или интервью. Контекст пользователя также является важным элементом в таких методах участия. Роли пользователей также должны быть определены в процессе, включая такие роли как информаторы, тестеры, помощники и соавторы. Результат инноваций, являющийся третьим столпом, оценивает успех живой лаборатории [1]. Это помогает определить наилучшие подходы и то, как на результат влияют стратегия, знания, ресурсы и партнеры в живой лаборатории [3].

Исследование в этой статье отдает приоритет подходу, вдохновленному методами живой лаборатории для инноваций услуг устойчивого умного города, где жители выступают в качестве информаторов и тестеров. В целом, живые лаборатории концентрируются на поддержке организаций и создании среды развития, приносящую пользу как частным предприятиям, так и открытым ассоциациям. Как бы там ни было, в последнее время, по мнению исследователей, граждан также можно рассматривать для открытых инноваций [5]. По словам других исследователей, эксперименты, которым способствуют эти пространства, открывают две симметричные возможности. Одной из них является возможность для восходящих социальных инноваций продвигаться быстрее по своей траектории от первого «героического» этапа (когда социальные изобретения еще являются прототипами) к следующим этапам, когда создаются более зрелые предприятия, и при необходимости, когда создаются и совершенствуются благоприятные продукты и услуги [8]. Методология открытых инноваций или, точнее, методология «живой лаборатории» может быть использована при проектировании сервисов умного города. Успех умных городов в большей

степени зависит от участия жителей города. Идея живой лаборатории — это методология исследования, ориентированная на пользователя, для прототипирования, валидации и уточнения комплексных решений в различных и меняющихся реальных условиях [11]; таким образом, это создает хорошую основу для идеи реализации методологии живой лаборатории при разработке сервисов умного города. В конце концов, можно понять, что живые лаборатории работают, как идея, которая может быть реализована в процесс, методологию, основу, или даже пространство, опирающееся на сущность требования [10].

В этом исследовании, используется модифицированная версия подхода, ориентированного на пользователя, модель Form IT. Это итеративный процесс, состоящий из трех основных циклов, направленных на привлечение пользователей. В этом процессе живой лаборатории, предпочтения потребителя оцениваются на каждом шаге для обеспечения практичности инновации. Процесс проектирования вовлекает пользователей с предварительных этапов планирования, чтобы понять их требования и поддерживать корреляцию между удобством использования и особенностями приложения [1].

В первом цикле собираются наземные знания, и на основе этих знаний строится концепция, которая затем оценивается через пользователей — в данном случае людей, живущих в городе. Результатом первого цикла является утвержденная концепция, основанная на некоторых реальных потребностях. Во втором цикле, анализируются требования заинтересованных сторон для дизайна прототипа. Результаты обследования, проведенного в рамках предыдущего цикла, объединяются на данном этапе для получения визуального представления об услуге, с тем чтобы продемонстрировать его пользователям, проживающим в данном конкретном районе. Результатом второго цикла является визуальный прототип, который должен быть простым и интуитивно понятным в использовании и который будет отвечать потребностям пользователей. Третий цикл посвящен реализации концепции прототипа. Пользователи и другие заинтересованные стороны играют важную роль в ходе каждого цикла оценки и подтверждения результатов.

## Заключение

С точки зрения предыдущих выводов, рассмотренных в данной статье, было подчеркнуто, что недостаточная осведомленность о существующих приложениях «умного города» является серьезным недостатком в достижении устойчивости с помощью услуг «умного города». Использование отдельных приложений для различных задач и знакомство с ними также является одним из препятствий. Таким образом, пользовательский опыт пока-

зывает, что люди могут понять функционирование таких услуг, не отрываясь от своих повседневных задач. В будущем, это может подвигнуть их использовать устойчивые услуги регулярно. Услуги умного города могут быть разработаны по-разному; однако интеграция устойчивости, особенно в отношении экологических данных, в эти услуги является сложной задачей. Исследователи следовали инновационному подходу к разработке сервиса с участием заинтересованных сторон, которые, в данном случае, были жителями, живущими в умном городе. На каждом этапе процесса приемлемость услуги рассматривалась на основе соблюдения стандартных руководящих принципов проектирования и учета мнения пользователей. Процесс сместился с традиционных этапов разработки программного обеспечения и вовлек будущих пользователей в процесс разработки. Этот тезис показывает общий путь от анализа требований до тестирования сервисов умного города с реальными пользователями. Это помогает понять перспективу людей, живущих в городе, по отношению к устойчивости. В начале, многие не знали об эффекте углеродного следа, несмотря на то, что у них было базовое понимание его. На протяжении всего этого процесса, вовлекая из в разработку системы и интегрируя данные об окружающей среде в сервис умного города, на их принятие влияли дополнительные данные, а также информация о регулярных транспортных услугах. Выводами, которые могут быть использованы в будущем, являются три ключевых фактора при разработке услуг устойчивого умного города.

- ◆ Во-первых, люди, живущие в городе, считаются основными пользователями услуг умного города. Поэтому, пользователи должны быть вовлечены в процесс разработки активным образом.
- ◆ Во-вторых, с самого начала необходимо прототипирование при работе с начинающими пользователями. Им легко понять цель и обеспечить ценную обратную связь для будущего продукта.
- ◆ В-третьих, оценка от пользователей на каждом этапе или каждой ротации помогает получить знания о сервисе, такие как хорошие функции, плохие проекты, что необходимо, а что нет.

Исследование было сосредоточено на приемлемости сервиса, следуя стандартным руководящим принципам проектирования и принимая во внимание восприятие пользователя на каждом этапе процесса. Оно внесло свой вклад в эту область, поместив устойчивость в услуги умного города. Сочетание данных об окружающей среде с обычными сервисами умного города является новым подходом для информирования граждан о возникающих природных явлениях. Людей больше привлекают визуальные представления, чем статическая информация. Таким образом, приложение предоставляет важные данные для неопытных пользователей

в простой и понятной форме. В целом, качественный опыт функциональных возможностей приложения был достигнут, принимая во внимание соответствующие рекомендации для понимания требований пользователей на протяжении всего процесса.

Исследование было сосредоточено на представлении идеи объединения услуг умного города и источников данных, связанных с окружающей средой. Хотя демонстрация сервиса и сосредоточена на транспортной систе-

ме города, исследование может быть развернуто и в других сферах умного города. Например, в случае с умными зданиями и домами, различные источники данных могут быть использованы для того, чтобы жильцы дома принимали устойчивые решения в процессе выполнения своих повседневных задач. В дополнение к объединению этих двух различных сервисов и с индивидуальными возможностями, исследование также сосредоточено на адаптации подхода вовлечения пользователей, известного как методология живой лаборатории.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ишкинеев Г., Садырtdинов Р. Концепция «Умный город». Проблемы и перспективы реализации в России. Саарбрюккен: Lambert Academic Publishing, 2014. С. 23–24.
2. Василенко И., Василенко Е., Люлько А. «Умный город» XXI века: возможности и риски смарт-технологий в городском ребрендинге. Москва: Международные отношения, 2018. С. 116–117.
3. Кранц М. Интернет вещей. Новая технологическая революция. Москва: Эксмо, 2018. 112 с.
4. Роуз Д. Будущее вещей: как сказка и фантастика становятся реальностью. Москва: АНФ, 2015. С. 21–22.
5. Ганин О. Б. «Умный город»: Перспективы и тенденции развития. URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/umnyy-gorod-perspektivy-i-tendentsii-razvitiya> [Дата обращения: 25.11.2018].
6. Курчеева Г. И., Ключков Г. А. Разработка процессной модели «умный город». URL: <https://naukovedenie.ru/PDF/40EVN517.pdf> [Дата обращения: 25.11.2018].
7. MDPI. Architecting and Designing Sustainable Smart City Services in a Living Lab Environment. URL: <https://www.mdpi.com/journal/technologies> [Дата обращения: 25.11.2018].
8. GEOSCAN. Живая лаборатория Smart City в Томске. URL: <https://www.geoscan.aero/ru/blog/490> [Дата обращения: 30.11.2018].
9. Townsend A. M. Smart Cities. Big Data, Civic Hackers and the Quest for a New Utopia. New York: W. W. Norton and Company, 2015. P. 102–103.
10. Ускова Т. В., Нестеров А. Н. Управление современным городом. Вологда, 2010. С. 113–114.
11. Прокофьев Д. Масштаб. Универсальные законы роста, инноваций, устойчивости и темпов жизни организмов, городов, экономических систем и компаний. Санкт-Петербург: Азбука-Аттикус, 2017. С. 116–117.

© Магомадов Висхан Салманович (vmagomadov@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Чеченский Государственный университет

# ПРОБЛЕМА ОПТИМАЛЬНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ РОЛЕЙ В МУЛЬТИАГЕНТНОЙ СИСТЕМЕ С ИЕРАРХИЧЕСКОЙ СТРУКТУРОЙ

## THE PROBLEM OF OPTIMAL DISTRIBUTION OF ROLES IN A MULTI-AGENT SYSTEM WITH A HIERARCHICAL STRUCTURE

**S. Orekhov  
V. Masyuk  
K. Troshkin  
A. Gerasimova**

*Summary.* The article deals with topical issues related to one of the areas of intelligent systems — multi-agent systems. The concept of “multi-agent systems” is revealed, and their difference from systems with “rigid” logic is emphasized. Outlines the main areas of application of multi-agent systems. Their classification by degree of order is given. The problem of optimal distribution of roles within a multi-agent system is formulated and solved.

*Keywords:* multi-agent system, agent-leader, agent-slave, hierarchical structure.

**Орехов Сергей Юрьевич**

*Старший преподаватель, Калужский филиал ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (Национальный исследовательский университет)»*  
serg31057@mail.ru

**Масюк Владимир Михайлович**

*К.т.н., доцент, Калужский ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (Национальный исследовательский университет)»*  
masuyk77@mail.ru

**Трошкин Константин Геннадьевич**

*Калужский филиал ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (Национальный исследовательский университет)»*  
tr\_konst@bk.ru

**Герасимова Анна Павловна**

*Калужский филиал ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (Национальный исследовательский университет)»*  
Annklg@yandex.ru

*Аннотация.* В статье рассмотрены актуальные вопросы, связанные с одним из направлений интеллектуальных систем — мультиагентными системами. Раскрывается понятие «мультиагентные системы», а также подчёркивается их отличие от систем с «жесткой» логикой. Излагаются основные сферы применения мультиагентных систем. Приводится их классификация по степени упорядоченности. Формулируется и решается задача оптимального распределения ролей внутри мультиагентной системы.

*Ключевые слова:* мультиагентная система, агент-лидер, агент-подчинённый, иерархическая структура.

## Введение

**М**ультиагентные системы (МАС) — одно из новых перспективных направлений создания интеллектуальных систем, основанных на знаниях, которое сформировалось на основе результатов исследований в области распределенного искусственного интеллекта, компьютерных сетей и распределенного решения задач [1].

Задачи управления и распределенного взаимодействия в сетях динамических систем привлекают в последнее десятилетие внимание все большего числа исследователей [2]. Во многом это объясняется широким

применением мультиагентных систем в разных областях, включая разработку автоматизированных систем управления, автоматическую подстройку нейронных сетей распознавания, управление формациями, роение, распределенные сенсорные сети, управление перегрузкой в сетях связи, взаимодействие групп БПЛА, относительное выравнивание групп спутников, управление движением групп мобильных роботов, синхронизации в энергосистемах и др.

На практике все чаще используются распределенные системы, выполняющие определенные действия параллельно, для которых актуальна задача разделения пакета заданий между несколькими вычислительными

потоками (устройствами). Подобные задачи возникают не только в вычислительных сетях, но также и в производственных сетях, сетях обслуживания, транспортных и логистических сетях. Оказывается, что при естественных ограничениях на связи, децентрализованные стратегии способны эффективно решать оценки ситуации, подготовки и реализации решения в условиях неопределенности.

В мультиагентных системах вся область проблем делится по конкретному принципу между всеми агентами организации или группы [3]. Каждый агент получает задание в зависимости от своих возможностей, а затем играет определенную роль в решении проблемы. В этом и состоит суть распределения обязанностей в организации: каждый агент играет свою роль, но вместе они получают общий результат. Обычно в мультиагентных системах используются программные агенты [4]. Тем не менее, составляющими мультиагентных систем могут быть также роботы, люди или команды людей.

В мультиагентных системах могут проявляться самоорганизация и сложное поведение, даже если стратегия поведения каждого агента достаточно проста. За счет особенности распределения между агентами обязанностей каждый агент выполняет свое задание, по принципу инстинктов роя пчёл или большого муравейника. Эти возможности радикально отличают МАС от существующих «жестко» организованных систем, обеспечивая им принципиально важное новое свойство, как способность к самоорганизации и кооперации [1].

По прогнозам специалистов, агентно-ориентированный подход в ближайшем будущем займет центральное место при развитии средств управления информацией и знаниями, развитии глобальных компьютерных сетей, в особенности, сети Интернет. В этой связи в области информационных технологий становится актуальной задача автоматизация разработки программных систем на основе агентов. Агентный подход требует применения новых методологий и инструментальных средств.

#### Постановка проблемы и обозначение подходов к решению

Мультиагентная система подразумевает, что каждый ее элемент относительно независим и самодостаточен (в плане обеспечения энергетическими ресурсами). Самоорганизующиеся системы характеризуются также взаимодействием (пассивным или активным) между элементами системы, направленным на поддержание целостности и живучести (для биологических систем) или выполнения заданной функциональности (социальные, мехатронные, робототехнические, компьютерные и кибернетические системы).

Классифицируем мультиагентные системы по степени упорядоченности:

1) Неиерархические — подразумевают отсутствие единого или распределенного центра управления (логистического, информационного), отдельные элементы не дифференцированы по свойствам и выполняемым функциям и взаимодействуют между собой только для поддержания целостности системы. Примером могут послужить такие биологические системы как колония одноклеточных водорослей, стадо слонов или стая ворон.

2) Иерархические — подразумевают наличие центра управления или системы принятия решений, ролевой дифференциацией элементов. В высокоорганизованных системах наступает функциональная дифференциация элементов вплоть до потери системой однородности и разделения на несколько подсистем, элементы которых значительно различаются и выполняют различные задачи, причем функционал определен «с рождения» и изменению практически не подлежит. Как пример — любой многоклеточный организм со своей сложной дифференцированной структурой клеток и тканей или автоматизированная промышленная линия из нескольких производственных ячеек (далее будем рассматривать однородные системы как частный случай неоднородных систем). Иерархическая структура, с точки зрения биологической эволюции, логистики и кибернетики, является более эффективной и устойчивой к внешним воздействиям.

Создание максимально работоспособных полуавтономных и автономных систем — перспективное направление современной логистики и теории автоматического управления, причем это справедливо как для социологии (от построения модели государственного управления до модели устойчивого гражданского общества), так и информационно-технической сферы (от агентов обработки больших объемов данных [BigData] до группы робототехнических устройств, исследующих внешнюю среду). Естественной становится проблема оптимального распределения ролей среди агентов, поиск отношения лидер/подчиненный (чиновник/рабочий, программа высокого ранга/программа низкого ранга, робот-лидер/робот-разведчик), которое позволит системе наиболее эффективно выполнять свои функции. Под нахождением оптимального распределения понимается определение такого количества агентов-«лидеров», которое, с одной стороны, не допустит простоя системы из-за нехватки агентов-подчиненных. Одним из методов решения следует назвать использование математического подхода с применением компьютерного моделирования.

#### Аналитическое решение

Сформулируем задачу. Имеется система, состоящая из  $N$  агентов, цель которой — исследовать

$n$ -мерную часть пространства, содержащую объем информации  $V$ . Внутри системы агентов существует два класса — лидеры и подчиненные, причем каждый агент однозначно принадлежит к одному из этих классов, т.е. агент принадлежит только одному классу; появление «локального лидера» или «локального подчиненного» или переход агента из одного класса в другой невозможен. Каждый подчиненный снабжен  $k$  датчиками. Количество лидеров определяется извне и происходит до начала выполнения системой поставленных задач. Требуется определить соотношение количества агентов-лидеров к количеству агентов-подчиненных для обеспечения оптимальной работы системы.

При решении задачи воспользуемся технической терминологией, как более простой, однако используемые термины могут быть свободно заменены на социологические или информационные, причем выведенные закономерности сохраняют свою справедливость для большинства искусственных систем. Для биологических и социальных систем использование выведенных закономерностей требует введение поправки на «эффект джокера» (появление фактора, скачкообразно меняющего развитие системы). Для самообучающихся систем — не применимо вовсе из-за недостаточной проработанности вопроса их поведения в реальном мире, даже с использованием синергетического и футурологических подходов.

Общее количество агентов:

$$N = L + R, \tag{1}$$

где  $L \in Z$  — количество агентов-лидеров;  $R \in Z$  — количество агентов-подчиненных.

В условии не указано, является ли  $n$ -мерное пространство статичным или динамически изменяющимся по всем  $n$  измерениям. Поэтому примем, что

$$v_{uc} \gg v_{изм} \tag{2}$$

где  $v_{uc}$  — условная скорость уменьшения неопределенности исследуемого пространства, бит/с

$v_{изм}$  — условная скорость изменения неопределенности пространства, бит/с.

В случае  $v_{изм} \rightarrow v_{uc}$  будем считать, что заданная система агентов не может быть использована для исследования заданной части  $n$ -мерного пространства.

Объем информации, получаемый одним агентом-подчиненным с датчиков:

$$V^d = \sum_{i=1}^k V_i^d = \sum_{i=1}^k v_i \cdot t \cdot f_i = t \cdot \sum_{i=1}^k v_i \cdot f_i, \tag{3}$$

где  $t$  — время исследования, с  
 $v_i$  — объем информации за одно измерение с  $i$ -ого датчика, бит  
 $f_i$  — частота опроса  $i$ -ого датчика, Гц  
 $k$  — количество датчиков.

Объем информации, записываемый в память агента-подчиненного:

$$V^M = V^d + \sum_{i=1}^k b \cdot t \cdot f_i = t \cdot \sum_{i=1}^k (v_i + b) \cdot f_i, \tag{4}$$

где  $b$  — количество бит, занимаемое именем датчика, бит.

От каждого агентов-подчиненных агентам-лидерам поступает  $V_R$  информации:

$$V_R = \sum_{j=1}^k V_j^M \cdot z \cdot r \cdot e_j = z \cdot r \cdot \sum_{j=1}^k V_j^M \cdot e_j, \tag{5}$$

где  $z$  — коэффициент, характеризующий увеличение информации при шифровке,  $1 \leq z < \infty$ :  $z = 1$  соответствует прямой передаче лидеру без шифровки (не используется из-за возможности возникновения необратимой потери информации);

$r$  — степень обработки информации самим подчиненным,  $0 \leq r < \infty$ :  $r = 0$  — подчиненный сам проводит анализ информации и принимает решения,  $r = 1$  — подчиненный всю полученную информацию переводит лидеру без обработки,  $r > 1$  — агент-подчиненный передает вместе с информацией о пространстве результаты собственного анализа;  $e$  — коэффициент потерь информации при передаче,  $0 \leq e < 1$ :  $e = 0$  — полная потеря данных,  $e = 1$  — передача без потерь.

Система рассчитана с условием, что

$$\overline{t_{uc}} \geq \overline{t_{неп}}, \tag{6}$$

где  $\overline{t_{uc}}$  — среднее время исследования пространства агентом-подчиненным, с  
 $\overline{t_{неп}}$  — среднее время передачи информации агенту-лидеру, с.

Измерения разными датчиками происходят в один отрезок времени, но при этом перегрузки вычислительного центра агента-подчиненного не происходит. Это достигается путем эмпирического подбора частот измерений  $f_i$ . Время исследования  $t_{uc}$  и время передачи  $t_{неп}$  не суммируются, так как считается, что сбор данных и передача происходят одновременно.

Найдем время передачи:

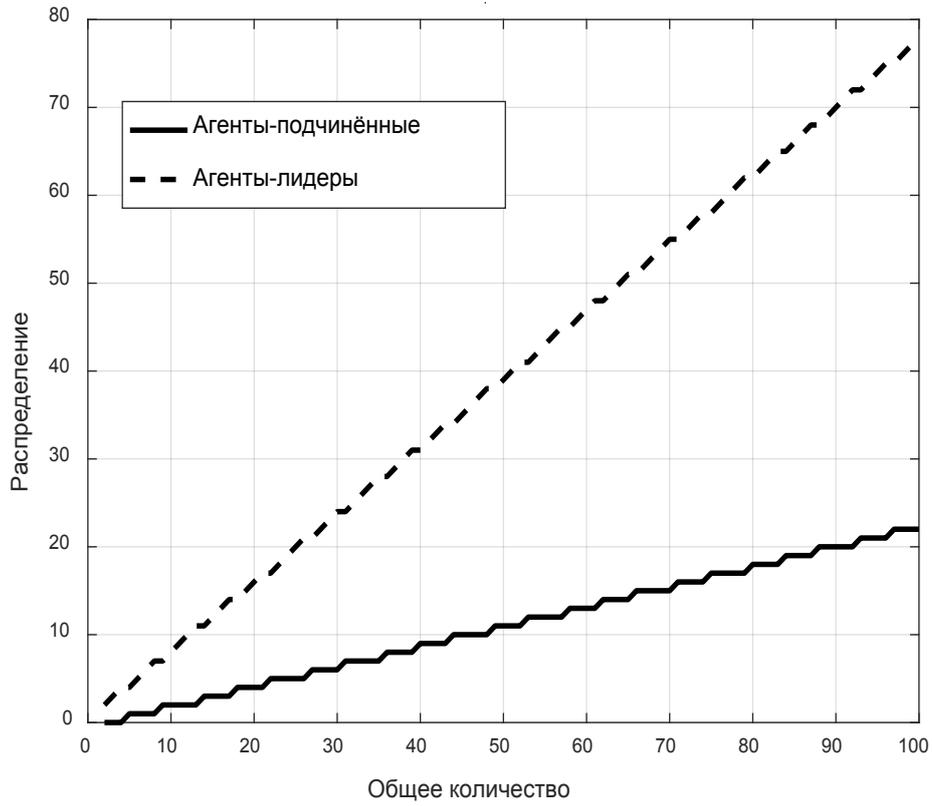


Рис. 1. Распределение агентов при  $v_{обр} = 1$  Кбит/с

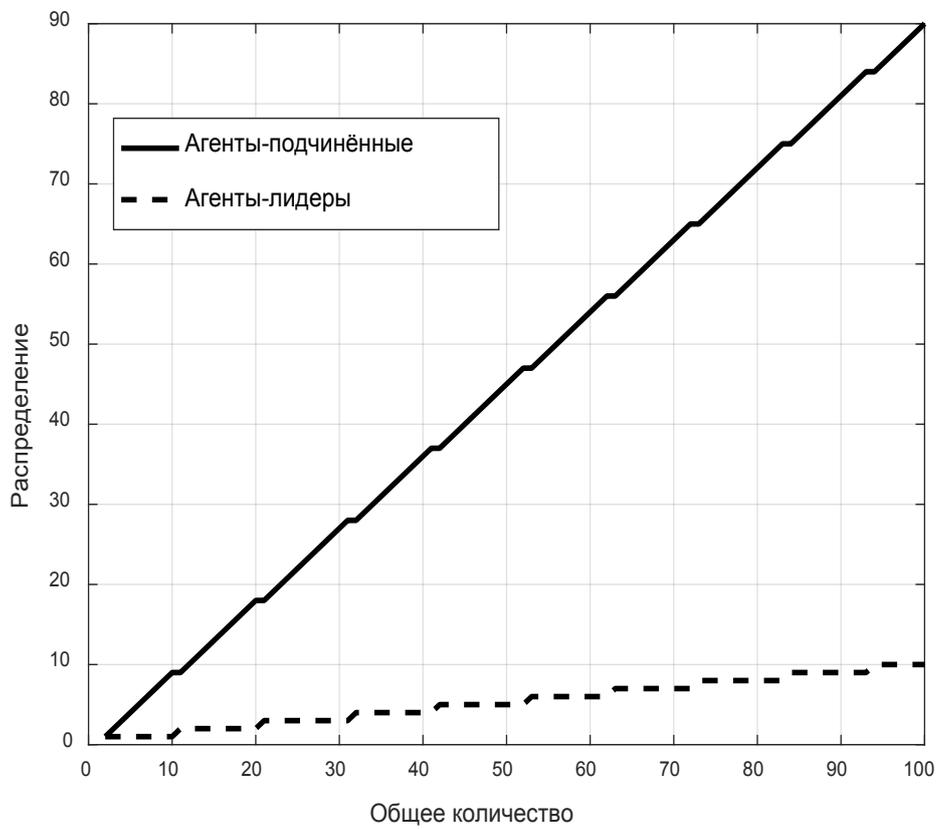


Рис. 2. Распределение агентов при  $v_{обр} = 32$  Кбит/с

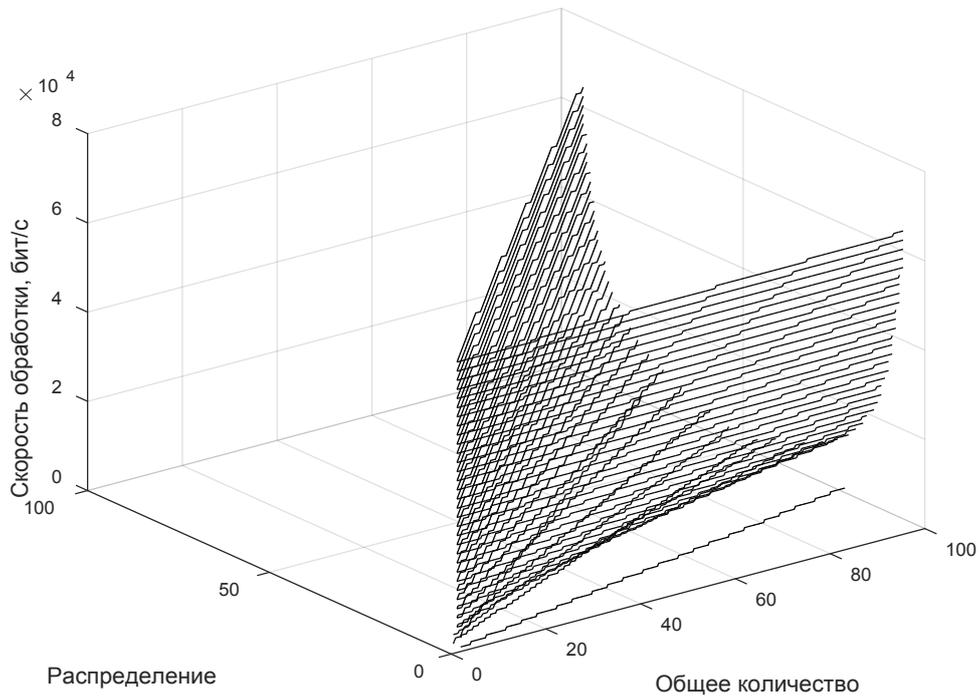


Рис. 3. Распределение агентов в промежутке скоростей обработки  $v_{обп}$  от 1 до 64 Кбит/с

$$t_{неп} = \frac{V_R}{R \cdot v_{неп}}, \tag{7}$$

где  $v_{неп}$  — средняя скорость передачи информации от подчиненного к лидеру, бит/с.

Найдем время обработки информации каждым лидером:

$$t_{обп} = \frac{V_R}{L \cdot v_{обп}} \tag{8}$$

где  $v_{обп}$  — скорость обработки данных лидером, бит/с.

Агент-лидер будет успевать обработать информацию при выполнении условия:

$$t_{обп} \leq t_{неп}, \tag{9}$$

Из (9) получим искомое отношение  $L/R$ :

$$\frac{V_R}{L \cdot v_{обп}} \leq \frac{V_R}{R \cdot v_{неп}} \Rightarrow \frac{L}{R} \geq \frac{v_{неп}}{v_{обп}}. \tag{10}$$

Для нахождения средней скорости передачи данных принимаем  $e_j = const$ , тогда

$$\sum_{j=1}^R V^M \cdot e_j = R \cdot V^M \cdot e = R \cdot t \cdot e \cdot \sum_{i=1}^k (v_i + b) \cdot f_i; \tag{11}$$

Из (6) и (11) найдем  $v_{неп}$ :

$$t \geq \frac{z \cdot r}{v_{неп}} \cdot t \cdot e \cdot \sum_{i=1}^k (v_i + b) \cdot f_i \Rightarrow$$

$$\Rightarrow v_{неп} \geq z \cdot r \cdot e \cdot \sum_{i=1}^k (v_i + b) \cdot f_i. \tag{12}$$

Таким образом, соотношение (10) примет вид:

$$\frac{L}{R} \geq \frac{z \cdot r \cdot e}{v_{обп}} \cdot \sum_{i=1}^k (v_i + b) \cdot f_i. \tag{13}$$

Из (1) и (13) найдём количество агентов-лидеров и агентов-подчинённых:

$$L \geq N \frac{z \cdot r \cdot e \cdot \sum_{i=1}^k (v_i + b) \cdot f_i}{v_{обп} + z \cdot r \cdot e \cdot \sum_{i=1}^k (v_i + b) \cdot f_i} \tag{14}$$

$$R \leq \frac{v_{обп} N}{v_{обп} + z \cdot r \cdot e \cdot \sum_{i=1}^k (v_i + b) \cdot f_i}. \tag{15}$$

Для определения распределения количества агентов необходимо знать их общее количество. Введём следующие произвольные условия:  $z = 2$ ;  $r = 0,7$ ;  $e = 0,97$ ;  $v_i = v = 16$  бит;  $b = 16$  бит;  $f_i = f = 10$  Гц;  $k = 8$ . Скорость обработки зададим  $v_{обп} = 2^{10}$  бит/с = 1 Кбит/с. Построим

график в среде Matlab (рисунок 1), показывающий распределение агентов ( $N$  примем от 2 до 100). Как видно, при выбранной скорости количество агентов-лидеров превосходит количество агентов-подчинённых.

При увеличении скорости обработки до 32 Кбит/с (рисунок 2) количество агентов-подчинённых превосходит количество агентов-лидеров.

Таким образом, варьируя скорости обработки данных, можно получить график распределения агентов при определённом промежутке скоростей обработки (рисунок 3).

## Вывод

В ходе работы была установлена функциональная зависимость отношения количества агентов-лидеров к количеству агентов-подчинённых для мультиагентной системы с иерархической структурой распределения ролей. Решение данной задачи даёт возможность задавать для системы количество агентов-лидеров. При дальнейшей разработке возможно совершенствование системы путем создания агентов-лидеров, изначально отличающихся от агентов-подчинённых, то повысит организованность системы и эффективность решения поставленных перед системой задач.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лукина Ю.Ю., Федяев О. И. Технология создания мультиагентных систем в инструментальной среде MADKIT. — ДонНТУ, 12.04.2011. — 5 с. [Электронный ресурс] URL: <http://ea.donntu.org/handle/123456789/12676> (дата обращения: 25.11.2018).
2. Лекция 13: Управление на базе мультиагентных систем. — Курс лекций по предмету «Информационные технологии в управлении предприятием», Национальный открытый университет «ИНТУИТ». [Электронный ресурс] URL: <https://www.intuit.ru/studies/courses/4115/1230/lecture/24081> (дата обращения: 18.11.2018).
3. Нефёдова А.О., Погорелова Е. В. Мультиагентные системы как способ актуализации информации в сфере государственного управления. — Международный научно-технический журнал «ТЕОРИЯ. ПРАКТИКА. ИННОВАЦИИ», сентябрь 2017 год. — 7 с. [Электронный ресурс] URL: <http://www.tpinauka.ru/2017/09/Nefedova2.pdf> (дата обращения: 20.11.2018).
4. Малыгина М.П., Герасимов Д. А. Мультиагентные системы искусственного интеллекта. — Научные труды КубГТУ, № 3, 2018 год. — 9 с. [Электронный ресурс] URL: <https://ntk.kubstu.ru/file/2074> (дата обращения: 14.11.2018).

© Орехов Сергей Юрьевич ( [serg31057@mail.ru](mailto:serg31057@mail.ru) ), Масюк Владимир Михайлович ( [masuyk77@mail.ru](mailto:masuyk77@mail.ru) ),  
Трошкин Константин Геннадьевич ( [tr\\_konst@bk.ru](mailto:tr_konst@bk.ru) ), Герасимова Анна Павловна ( [Annklg@yandex.ru](mailto:Annklg@yandex.ru) ).  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

### RESULTS OF KNEE JOINT REPLACEMENT IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

**L. Ivanov  
V. Guryev  
N. Yarygin**

*Summary.* A comparative assessment of knee joint alloplasty (KJA) results in patients with gonarthrosis with and without concomitant pathology of type 2 diabetes mellitus (DM 2) has been carried out. The data of 104 patients were analyzed. They are treated on the basis of the Center for Traumatology and Orthopedics at the Semashko Russian Railways Hospital in the years 2003–2017 prosthetics of the knee joints were performed (mean age  $65.2 \pm 10.5$  years, mean observation period — 7.8 years, from 4 to 14 years). Primary total knee arthroplasty was performed with cement prostheses manufactured by Biomet (Aigisi, Avangard) and Eskulap. Patients were included in 2 groups: group 1—56 patients without signs of DM, group 2—48 patients with DM. Comparison of the characteristics of patients without diabetes and with DM 2 who underwent KJA showed that there were no significant differences in the incidence of intraoperative complications, patients with DM 2 had slightly longer inpatient treatment and frequency of postoperative complications. Analysis of the clinical and functional state using the Knee Society Score indicated that in patients without diabetes the dynamics of improvement in the functional status of the knee joint was slightly more pronounced, after 1 year there were statistically significant differences in terms of this scale. Evaluation of long-term complications over a long observation period showed that the absolute majority of patients in both groups of complications were not observed, however, in the group of patients with diabetes, the proportion of patients without complications is slightly lower than among patients without DM, respectively 25.0 and 5.4%. It was concluded that during the decision-making process on the arthroplasty, surgical risk should be assessed for patients with diabetes, taking into account possible complications and the presence of other associated diseases. One of the main goals of the preoperative preparation of the considered patient category should be the stabilization of the blood plasma glucose level.

*Keywords:* joint replacement, diabetes mellitus, insulin, hip joint, knee joint, glycemic control.

**Иванов Леонид Витальевич**

Аспирант, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова  
dderca@mail.ru

**Гурьев Владимир Васильевич**

Д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова, Руководитель центра травматологии и ортопедии, врач-травматолог-ортопед высшей квалификационной категории  
drguriev@mail.ru

**Ярыгин Николай Владимирович**

Д.м.н., Член-корреспондент РАН, профессор, Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет имени А. И. Евдокимова  
dom1979@yandex.ru

*Аннотация.* Проведена сравнительная оценка результатов аллопластики коленного сустава (КС) у пациентов с гонартрозом при сопутствующей патологии сахарный диабет 2 типа (СД 2) и без него. Проанализированы данные 104 пациентов, которым на базе центра травматологии и ортопедии ДКБ им. Н. А. Семашко ОАО «РЖД» в 2003–2017 гг. было выполнено протезирование коленных суставов (средний возраст  $65,2 \pm 10,5$  лет, средний срок наблюдения — 7,8 лет, от 4 до 14 лет). Первичное тотальное эндопротезирование коленного сустава выполнялось цементными протезами фирмы «Байомет» (Эйджиси, Авангард) и «Эскулап». Больные были включены в 2 группы: группа 1—56 пациентов без признаков СД2, группа 2—48 пациентов с СД2. Сравнение характеристик групп больных без СД и с СД 2 типа, которым выполнялось эндопротезирование КС, показано, что значимых различий по частоте интраоперационных осложнений не отмечалось, у пациентов с СД 2 была несколько выше длительность стационарного лечения и частота послеоперационных осложнений. Анализ клинико-функционального состояния с помощью шкалы Knee Society Score свидетельствовал о том, что у пациентов без СД динамика улучшения функционального состояния коленного сустава была несколько более выраженной, спустя 1 год отмечались статистически значимые отличия по показателю данной шкалы. Оценка отдаленных осложнений в течение длительного периода наблюдения показала, что у абсолютного большинства пациентов обеих групп осложнений отмечено не было, тем не менее в группе больных с СД доля больных без осложнений несколько ниже, чем среди пациентов без диабета, соответственно 25,0 и 5,4%.

Сделан вывод о том, что в ходе принятия решения о выполнении операции эндопротезирования следует оценивать хирургический риск для пациентов с СД с учетом возможных осложнений и наличия других сопутствующих заболеваний. Одной из главных целей предоперационной подготовки рассматриваемой категории пациентов должна быть стабилизация уровня глюкозы плазмы крови.

*Ключевые слова:* эндопротезирование суставов, сахарный диабет, инсулин, тазобедренный сустав, коленный сустав, гликемический контроль.

## Введение

**В** последние годы наблюдается увеличение частоты выявления патологии крупных суставов [1–3]. Одним из перспективных методов лечения и реабилитации больных с патологией тазобедренных и коленных суставов является эндопротезирование, выполнение которого особенно актуально у лиц пожилого возраста [1]. У большинства таких больных имеются серьезные сопутствующие заболевания, в частности, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет 2 типа (СД 2), ревматоидный артрит, очаги хронической инфекции [2]. СД 2 рассматривается в качестве независимого фактора риска развития остеоартроза (ОА), подобная комбинация обозначается как «фенотип диабет-вызванного остеоартроза» [3].

Общепризнанно, что больные с сахарным диабетом требуют особого внимания при планировании любых оперативных вмешательств, в том числе при выполнении ортопедических операций, таких, как эндопротезирование суставов. В ряде исследований было продемонстрировано, что при хирургических вмешательствах наличие СД ассоциируется с повышением уровня внутрибольничной летальности, увеличением частоты осложнений — пневмонии, хирургической раневой инфекции, необходимостью выполнения гемотрансфузий, а также увеличенной длительностью стационарного лечения [4]. Некоторые исследователи полагают, что СД является предиктором неблагоприятных исходов ортопедических операций, в частности, артропластики [5, 6].

Не вызывает сомнения, что определение корректируемых факторов риска у больных с СД в отношении неблагоприятных клинических исходов имеет решающее значение для разработки прогностических моделей, которые позволят провести коррекцию факторов риска до выполнения артропластики.

## Целью исследования

Сравнительная оценка результатов аллопластики коленного сустава у пациентов с гонартрозом при сопутствующей патологии сахарный диабет 2 типа и без него.

## Материалы и методы

Проанализированы данные 104 пациентов, которым на базе центра травматологии и ортопедии ДКБ им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» в 2003–2017 гг. было выполнено протезирование коленных суставов. Средний возраст больных составил  $65,2 \pm 10,5$  лет, из них было 45 мужчин и 59 женщин. Средний срок наблюдения за больными составил 7,8 лет (от 4 до 14 лет).

Первичное тотальное эндопротезирование коленного сустава выполнялось цементными протезами фирмы Байомет (эйджиси, вангард), и Эскулап.

Больные были включены в 2 группы:

- ◆ группа 1 (КС) — 56 пациентов без признаков сахарного диабета
- ◆ группа 2 (КС–СД) — 48 пациентов с сахарным диабетом второго типа.

В процессе исследования оценивали интраоперационные характеристики — длительность вмешательства, объем кровопотери, частоту осложнений. Сравнивали длительность стационарного лечения в группах больных, а также частоту послеоперационных осложнений в течение госпитального периода.

В ходе наблюдения за больными оценивали выраженность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 баллов, проводили оценку клинико-функционального состояния сустава с использованием шкалы Американского общества коленного сустава Knee Society Score. Сравнение этих показателей выполняли до лечения, через 1, 6 и 12 мес после операции.

Оценку отдаленных осложнений осуществляли в сроки от 3 до 12 лет после эндопротезирования КС.

Статистическую обработку проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0. Для оценки достоверных межгрупповых различий использовали U-критерий Манн-Уитни для несвязанных выборок и критерий  $\chi^2$ .

## Результаты

Длительность хирургического вмешательства при выполнении эндопротезирования у пациентов группы 1 (КС) составила  $126,1 \pm 11,3$  мин, во второй группе (КС–СД) значение этого показателя было несколько выше  $132,7 \pm 23,5$  мин, достоверных межгрупповых отличий по данному показателю отмечено не было.

Объем интраоперационной кровопотери составил в группе 1 (КС) —  $324,3 \pm 24,7$  мл, в группе 2 (КС–СД) значение этого показателя было практически на том же уровне —  $343,9 \pm 47,4$  мл.

В табл. 1 приведена частота интраоперационных осложнений при проведении эндопротезирования. Не было отмечено осложнений при выполнении вмешательств у 55 пациентов (98,2%), то есть абсолютного большинства больных группе 1 (КС). В группе 2 (КС–СД) осложнения не наблюдались у 46 больных (95,8%). Отмечен один случай (1,8%) интраоперационного кровот-

Таблица 1. Распределение пациентов по частоте интраоперационных осложнений

Интраоперационные осложнения	Группа 1 (КС) n=56		Группа 2 (КС-СД) n=48	
	абс.	%	абс.	%
Не отмечено	55	98,2	46	95,8
Интраоперационное кровотечение	1	1,8	2	4,2

Таблица 2. Частота осложнений в раннем послеоперационном периоде

Осложнения	Группа 1 (КС) n=56		Группа 2 (КС-СД) n=48	
	абс.	%	абс.	%
Не отмечены	54	96,4	42	87,5
Гнойно-инфекционные осложнения в зоне операции	1	1,8	3	6,2
Тромбоз и тромбоз флебит глубоких вен голени	1	1,8	2	4,2
ОНМК	-	-	1	2,1
Всего	2	3,6	6	12,5*

Примечание: \* — статистически значимые межгрупповые различия при сравнении с применением точного критерия Фишера

ечения в группе, в группе больных с СД — у 2 пациентов (4,2%).

Общее количество осложнений составило в группе 1 (КС) — 1 случай (1,8%), в группе 2 (КС-СД) — 2 случая (4,2%). При этом достоверных межгрупповых отличий по частоте интраоперационных осложнений выявлено не было.

Оценка длительности стационарного лечения показала, что для больных группы 1 (КС) среднее значение этого показателя составило  $8,5 \pm 2,3$  дней. В группе больных с сахарным диабетом длительность госпитализации была несколько больше —  $10,9 \pm 3,7$  дней, значимых отличий по этому показателю отмечено не было.

Частота послеоперационных осложнений представлена в табл. 2. У абсолютного количества больных обеих групп осложнений не отмечалось — у 54 пациентов (96,4%) без СД группы 1 и у 42 больных с СД (87,5%). Инфекционные осложнения в зоне вмешательства были выявлены в одном случае (1,8%) в первой группе и у 3

больных (6,2%) второй группы (КС-СД). Тромбоз глубоких вен голени наблюдался в группе 1 (КС) — у 1 пациента (1,8%) и у 2 больных (4,2%) группы 2 (КС-СД). Тромбоэмболий легочной артерии ни у кого из пациентов отмечено не было.

В группе больных с сахарным диабетом был отмечен один случай (2,1%) острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), тогда как в группе пациентов без диабета этих осложнений не наблюдалось. Таким образом, общая частота осложнений составила в группе 1 (КС) 3,6% (2 случая), в то время как в группе 2 (КС-СД) значение данного показателя было достоверно выше ( $p < 0,05$ ) — осложнения в раннем послеоперационном периоде были выявлены у 6 больных (12,5%).

Оценка выраженности боли по визуально-аналоговой шкале показала, что до операции у больных группы 1 (КС) значение показателя было на уровне  $6,2 \pm 0,5$  балла, в группе 2 (КС-СД) составило  $5,8 \pm 1,1$  балла (табл. 3). Спустя 1 мес после эндопротезирования у пациентов обеих групп значения показателя ВАШ несколько снизи-

Таблица 3. Динамика субъективной оценки пациентами болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале, баллы, М ± m

Срок	Группа 1 (КС) n=56	Группа 2 (КС-СД) n=48
	До операции	6,2±0,5
Через 1 месяц	5,6±0,7	5,7±1,0
Через 6 месяцев	3,8±0,7	5,3±1,2
Через 12 месяцев	3,0±0,6	4,9±1,0*

Примечание:\* — статистически значимые межгрупповые различия при сравнении с применением непараметрического критерия Манна-Уитни

Таблица 4. Динамика показателя Knee Society Score, баллы, М ± m

Срок	Группа 1 (КС) n=56	Группа 2 (КС-СД) n=48
	До вмешательства	65,9±8,8
Через 1 месяц	70,6±7,9	67,3±12,5
Через 6 месяцев	82,4±7,7	72,1±12,9*
Через 12 месяцев	90,1±7,7	77,4±12,4*

Примечание: \* — статистически значимые межгрупповые различия при сравнении с применением непараметрического критерия Манна-Уитни

Таблица 5. Частота осложнений в отдаленном периоде наблюдения

Осложнения	Группа 1 (КС) n=56		Группа 2 (КС-СД) n=48	
	абс.	%	абс.	%
Не отмечены	53	94,6	36	75,0
Нестабильность большеберцового компонента	1	1,8	3	6,2
Некроз неглубокой кожи в области рубца (без перипротезной инфекции)	-	-	5	10,4
Нестабильность на фоне гнойно-воспалительного процесса (перипротезной инфекции)	2	3,6	2	4,2
Перипротезные переломы	-	-	2	4,2
Всего	3	5,4	12	25,0*

Примечание: \* — статистически значимые межгрупповые различия при сравнении с применением критерия  $\chi^2$

лись, составив в первой и второй группах соответственно 5,6±0,7 балла и 5,7±1,0 балла. Через 6 мес в группе 1 (КС) выраженность боли была оценена по ВАШ на уровне 3,8±0,7 балла, у больных с СД значение этого показателя было выше и составило 5,3±1,2 балла. Однако значимых межгрупповых различий в этот и предыдущие сроки исследования отмечено не было.

Спустя 1 год после выполненного эндопротезирования оценка боли у пациентов первой группы

составила 3,0±0,6 балла, в то время как у больных с сахарным диабетом (группа 2) значение визуально-аналоговой шкалы было достоверно выше ( $p<0,05$ ) — 4,9±1,0 балла.

Анализ клинико-функционального состояния больных после эндопротезирования, проведенный с использованием шкал Американского общества коленного сустава показал, что исходные показателя Knee Society Score в группах больных существенно не различались,

составив в группе 1 (КС) —  $65,9 \pm 8,8$  балла, в группе 2 (КС–СД) —  $64,0 \pm 13,4$  балла (табл. 4).

Через 1 мес наблюдалось некоторое увеличение этого параметра до  $70,6 \pm 7,9$  балла у пациентов первой группы и  $67,3 \pm 12,5$  балла — у больных второй группы. Более выраженное улучшение функционального состояния КС наблюдалось у обследуемых пациентов через полгода после эндопротезирования, при этом значения показателя составили у пациентов без СД —  $82,4 \pm 7,7$  балла, в группе больных с диабетом —  $72,1 \pm 12,4$  балла. Как и в предыдущий срок значимых межгрупповых различий показателя отмечено не было. Однако через 12 месяцев значение Knee Society Score составило  $90,1 \pm 7,7$  балла у больных без СД, тогда как в группе пациентов с СД 2 значение данного параметра было достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) —  $77,4 \pm 12,4$  балла.

Оценка отдаленных осложнений была выполнена в сроки от 4 до 14 лет после выполнения протезирования (средний срок составил 7,8 лет), результаты приведены в табл. 5. Как видно, у абсолютного большинства пациентов в течение периода наблюдения осложнений отмечено не было — в группе 1 (КС) у 53 пациентов (94,6%), тогда как в группе больных с СД доля пациентов без осложнений была несколько ниже, но тем не менее достаточно высока — 75,0% (36 больных).

При этом нестабильность большеберцового компонента эндопротеза была отмечена в одном случае (1,8%) в группе 1 (КС) и у 3 больных (6,2%) группы 2 (КС–СД). В группе больных с СД наблюдалось 5 случаев (10,4%) некроза неглубокой кожи в области рубца (без перипротезной инфекции), в то время как в первой группе таких случаев не было. Нестабильность на фоне развития гнойно-воспалительного процесса (перипротезной инфекции) была отмечена у 2 пациентов (3,6%) первой группы и у 5 больных (10,4%) второй группы. В группе больных с СД произошло 2 перипротезных перелома (4,2%), тогда как в первой группе таких случаев не было.

Общая частота осложнений в отдаленном периоде составила в группе 1 (КС) 5,4% (3 случая), в группе 2 (КС–СД) значение этого показателя было достоверно выше ( $p < 0,05$ ) — 25,9% (12 случаев).

При анализе гистологических характеристик тканей замещенных суставов при эндопротезировании существенных отличий характеристик в двух группах больных отмечено не было. Ткани незначительно отличались — отмечалась несколько более сниженная костная плотность у пациентов с сахарным диабетом. На гистологических срезах больных обеих групп отмечалась повышенная минерализация суставного хряща как признак остеоартроза. Были выявлены нарушения расположения костных пластинок и остеоцитов.

## Заключение

В последние годы многие специалисты все больше внимания уделяют изучению коморбидности у больных, подвергающихся эндопротезированию суставов [3, 5, 7]. Установлены корреляции гипергликемии с частотой развития большинства послеоперационных осложнений ортопедических операций, а также с летальным исходом. Показано, что повышенная концентрация HbA1c связана с увеличением длительности нахождения больного в стационаре и является предиктором риска легочной тромбоэмболии после выполнения ортопедических операций [8]. Есть мнение, что в связи с наличием существенных нарушений функции иммунной системы у значительной части больных СД 2 типа эндопротезирование сопровождается развитием тяжелых инфекционных осложнений в послеоперационном периоде.

Проведенные нами сравнения характеристик групп больных без СД и с СД 2 типа, которым выполнялось эндопротезирование КС, показали ряд отличий ранних и отдаленных результатов проведенного лечения. В то же время значимых различий по частоте интраоперационных осложнений при проведении эндопротезирования отмечено не было. Осложнений не наблюдалось у 95,8% пациентов с СД 2.

Для пациентов с СД 2 типа была несколько выше длительность стационарного лечения по сравнению с группой пациентов без СД, однако статистически достоверных отличий при этом отмечено не было.

Сравнение частоты послеоперационных осложнений показало более существенные различия по данному показателю в зависимости от наличия сопутствующей патологии в виде СД 2: общая частота осложнений в группе без диабета составила 3,6% (2 случая), а в группе с СД 2 было 6 осложнений (12,5%).

Оценка выраженности болевого синдрома в области эндопротеза в течение года после операции показала, что значимые отличия наблюдались только в один срок исследования — через 12 мес. В остальные сроки значимых межгрупповых различий по показателю ВАШ отмечено не было.

Анализ клинико-функционального состояния с помощью шкалы Knee Society Score свидетельствовал о том, что у пациентов без СД динамика улучшения функционального состояния коленного сустава была несколько более выраженной, при этом спустя 1 год отмечались статистически значимые отличия по показателю данной шкалы, хотя существенных отличий в остальные сроки наблюдения выявлено не было.

Оценка отдаленных осложнений в течение длительного периода наблюдения показала, что у абсолютного большинства пациентов обеих групп осложнений отмечено не было, тем не менее в группе больных с СД доля больных без осложнений была несколько ниже, чем среди пациентов без диабета. Частота осложнений составила 25,0 и 5,4% соответственно.

Несмотря на высокую эффективность тотальной артропластики тазобедренного и коленного суставов, примерно в течение 5 лет выполнение повторных вмешательств требуется примерно 6% пациентов [2]. При этом каждая повторная операция на тазобедренном суставе повышает риск развития инфекционных осложнений в 1,5–3,5 раза [9].

Также установлено, что частота развития хирургической раневой инфекции связана с периоперационной гипергликемией и у пациентов без ранее установленного диагноза СД. У таких пациентов стресс-индуцированная гипергликемия (при концентрации глюкозы более 200 мг/дл — 11,1 ммоль/л) выступает в качестве независимого фактора риска развития раневой инфекции в течение 30 дней после хирургического вмешательства, при этом отношение шансов (ОШ) составило 3,2; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,3 — 7,8 [10]. При уровне глюкозы свыше 220 мг/дл (12,2 ммоль/л) было отмечено 7-кратное увеличение инфекционных осложнений при хирургическом лечении пострадавших с травмой ( $p=0,0056$ ) [11].

Продемонстрировано наличие ассоциации между наличием СД 2 типа, риском развития перипротезной инфекции и увеличением частоты ревизионных вмешательств (ОШ= 1,49; 95% ДИ = 1,02–2,18), что особенно характерно для больных с неудовлетворительным контролем гликемии [12]. При этом Zmistowski B. et al. (2013) считают, что именно уровень гликемического контроля в значительной мере определяет риск развития перипротезной суставной инфекции [13].

Необходимо отметить, что в настоящее время практически отсутствуют данные о рандомизированных клинических исследованиях по оценке значимости фактора гипергликемии при выполнении ортопедических хирургических вмешательств. Agos F. et al. (2014) по итогам проведенного наблюдательного исследования сделали вывод, что внедрение стандартов доказательной медицины по контролю гипергликемии могло бы способствовать уменьшению частоты развития хирургической раневой инфекции при выполнении вмешательств по замене тазобедренного и коленного суставов [14].

Таким образом, данные литературы и результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что

в ходе принятия решения о выполнении операции эндопротезирования следует оценивать хирургический риск для пациентов с СД с учетом возможных осложнений и наличия других сопутствующих заболеваний. В этот период должна быть выполнена детальная оценка и оптимизация лечения СД, его сердечно-сосудистых или почечных осложнений.

Таким образом, одной из главных целей предоперационной подготовки рассматриваемой категории пациентов должна быть стабилизация уровня глюкозы плазмы крови, поскольку нарушения питания в периоперационном периоде, а также выполнение самого вмешательства могут существенно изменять этот показатель. Стандартный подход к оценке эффективности лечения СД по уровню HbA1c предполагает контроль среднего уровня гликемии, однако не учитывает колебаний этого показателя. Для того, чтобы свести к минимуму гликемическую изменчивость, рекомендуется выполнять оперативные вмешательства пациентам с диабетом как можно раньше в течение операционного дня, ограничивая длительность предоперационного периода голодания, чтобы как можно меньше нарушать привычный ритм питания пациентов [15].

Измерение HbA1c в предоперационном периоде позволяет выявить пациентов с плохо контролируемым СД, что дает возможность оптимизировать гликемический контроль до операции и стабилизировать уровень глюкозы плазмы крови. В тех случаях, когда для стабилизации гликемии необходимо определенное время, выполнение операции, возможно, требуется отсрочить.

Важным аспектом является также оценка осложнений и сопутствующих заболеваний СД у больных, которым планируется выполнение ортопедических вмешательств.

В послеоперационном периоде для более быстрого восстановления больных с СД должен быть использован комплексный подход, который включает раннюю мобилизацию пациентов, минимизацию длительности голодания и оптимизацию обезболивания (эпидуральная анестезия перед началом операции значительно снижает инсулинорезистентность).

Дальнейшие исследования позволят улучшить алгоритм предоперационной подготовки, ведения пери- и послеоперационного периода у пациентов с СД, а также повысить эффективность взаимодействия различных специалистов — ортопеда, диабетолога и анестезиолога в ходе выполнения всего комплекса мероприятий, связанных с проведением артропластики этой категории больных. Необходимо детальное изучение факторов, влияющих на выживаемость тотальных эндопротезов крупных суставов у лиц с сахарным диабетом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Edwards P.K., Mears S. C., Stambough J. B. et al. Choices, Compromises, and Controversies in Total Knee and Total Hip Arthroplasty Modifiable Risk Factors: What You Need to Know. *J. Arthroplasty*. 2018; Feb 23. [Epub ahead of print]
2. Прохоренко В.М., Азизов М.Ж., Шакиров Х.Х. Сопутствующие заболевания у пациентов с ревизионным эндопротезированием тазобедренного сустава. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2 (5): 136–140.
3. Berenbraum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from new paradigm to a new phenotype. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70(8): 1354–1356.
4. Borenstein T.R., Anand K., Li Q. et al. A Review of Perioperative Complications of Outpatient Total Ankle Arthroplasty. *Foot Ankle Int.* 2018; 39 (2): 143–148.
5. Namba R.S., Inacio M. C.S., Paxton E. W. Risk Factors Associated with Deep Surgical Site Infections After Primary Total Knee Arthroplasty An Analysis of Knees. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2013; 95 (9): 775–782.
6. Jamsen E., Peltola M., Eskelinen A., Lehto M. U. Comorbid diseases as predictors of survival of primary total hip and knee replacements: a nationwide register-based study of 96~<754 operations on patients with primary osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72: 1975–1982.
7. Boddapati V., Fu M. C., Schairer W.W. et al. Revision Total Shoulder Arthroplasty is Associated with Increased Thirty-Day Postoperative Complications and Wound Infections Relative to Primary Total Shoulder Arthroplasty. *HSS J.* 2018; 14 (1): 23–28.
8. Ахтямов И.Ф., Римашевский Д.В., Курмангалиев Е.Д.Т. и др. Профилактика инфекционных осложнений эндопротезирования коленного сустава. *Практическая медицина*. 2014; 4–2 (80): 23–28.
9. Фадеев Е.М., Бубнова Н.А., Синенченко Г.И., Ткаченко А.Н. Возможности прогноза местных гнойно-воспалительных осложнений при эндопротезировании коленного сустава (обзор литературы). *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. 2016; 18 (8): 34–41.
10. Richards J.E., Kauffmann R. M., Zuckerman S. L. et al. Relationship of hyperglycemia and surgical-site infection in orthopedic surgery. *J. Bone Joint Surg Ser A*. 2012; 94(13): 1181–1186.
11. Karunakar Madhav A., Kurtis S. Does stress-induced hyperglycemia increase the risk of peri-operative infectious complications in orthopedic trauma patients? *J. Orthop. Trauma*. 2010; 24 (12): 752–756.
12. Pedersen A.B., Mehnert F., Johnsen S. P., Sorensen H. T. Risk of revision of a total hip replacement in patients with diabetes mellitus: a population-based follow up study. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2010; 92: 929–934.
13. Zmistowski B., Tetreault M., Alijanipour P. et al. Recurrent periprosthetic joint infection: persistent or new infection? *J. Arthroplasty*. 2013; 28: 1486–1489.
14. Agos F., Shoda C., Bransford D. et al. Part II: managing perioperative hyperglycemia in total hip and knee replacement surgeries. *Nurs Clin North Am.* 2014; 49(3): 299–308.
15. Dhatariya K., Levy N., Kilvert A. et al. NHS Diabetes guideline for the peri-operative management of the adult patient with diabetes. *Diabetes Med.* 2012; 29: 420–423.

© Иванов Леонид Витальевич ( dderca@mail.ru ), Гурьев Владимир Васильевич ( drguriev@mail.ru ),

Ярыгин Николай Владимирович ( dom1979@yandex.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАНКРЕОНЕКРОЗА ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

## CLINICAL CASE OF PANCREONECROSIS IN CHILDREN AGE

**A. Niyazov**  
**A. Beyshenaliev**  
**N. Osmonbekova**  
**A. Niyazov**

*Summary.* the article presents the results of treatment of pancreonecrosis in 2 children, resulting from trauma and alimentary factor. Age of patients was 3 years and 11 years. The average hospital stay was 13 days. Acute pancreatitis in children is a serious pathology and causes great interest in abdominal surgery. The causes of acute pancreatitis are diverse. Diagnosis and treatment of acute pancreatitis is difficult to diagnose at the initial examination. If it is impossible to confirm or exclude the diagnosis after the initial examination, we observe the patient in the dynamics: repeated examinations in 2–3 hours, the study of the leukocyte formula, LIL, the main biochemical parameters of blood, including the level of  $\alpha$ -amylase of blood at least once every 12 hours, ultrasound examination of the abdominal cavity and omental SAC, pleural cavities. In severe course of the disease, it is necessary to conduct a thorough preoperative preparation in order to prevent postoperative complications.

*Keywords:* etiology, pancreonecrosis, children.

**Ниязов Анарбек Кулназарович**

*Заведующий отделением абдоминальной хирургии, Объединенная территориальная больница Жайылского района; н.с., Кыргызская Государственная Медицинская Академия; Национальный госпиталь МЗ КР, Бишкек, Кыргызская Республика*  
 anarbek.1960@mail.ru

**Бейшеналиев Алымкадыр Сабирдинович**

*Д.м.н., профессор, Кыргызская Государственная Медицинская Академия; Национальный госпиталь МЗ КР, Бишкек, Кыргызская Республика*  
 alymkadyr@bk.ru

**Осмонбекова Нурай Сарыпбековна**

*К.м.н., ассистент, Кыргызская Государственная Медицинская Академия, Национальный госпиталь МЗ КР, Бишкек, Кыргызская Республика*  
 jandangani@mail.ru

**Ниязов Адилет Анарбекович**

*Врач абдоминальной хирургии, Объединенная территориальная больница Жайылского района; Аспирант, Кыргызская Государственная Медицинская Академия, Национальный госпиталь МЗ КР, Бишкек, Кыргызская Республика*  
 egoist8787@mail.ru

*Аннотация.* В статье представлены результаты лечения панкреонекроза у 2-х детей, возникшие в результате травмы и алиментарного фактора. Возраст больных был 3 года и 11 лет. Среднее пребывание в стационаре составило 13 койка дней. Острый панкреатит у детей является тяжелой патологией и вызывает большой интерес абдоминальной хирургии. Причины острого панкреатита многообразны. Диагностика и лечение острого панкреатита является трудно диагностируемой при первичном осмотре. При невозможности подтверждения или исключения диагноза после первичного обследования, проводим наблюдение больного в динамике: повторные осмотры через 2–3 часа, исследование лейкоцитарной формулы, ЛИИ, основных биохимических показателей крови, включая уровень  $\alpha$ -амилазы крови не реже одного раза в 12 часов, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и сальниковой сумки, плевральных полостей. При тяжелом течении заболевания необходимо провести тщательную предоперационную подготовку с целью профилактики послеоперационных осложнений.

*Ключевые слова:* этиология, панкреонекроз, дети.

**П**анкреонекроз — это деструктивное изменение поджелудочной железы, являющееся осложнением острого панкреатита, сопровождающееся некрозом ткани железы последующем развитием полиорганной недостаточности [1, 2, 3, 4].

Острый панкреатит у детей, вызывает большой интерес, так как являясь редкой патологией детского возраста. Этот интерес не случаен. Частота встречаемости

составляет 20–25%. Последнее время нарастает и абсолютная доля летального исхода при данной патологии. Общая летальность в детском возрасте составляет 2,1%, а при деструктивных формах (панкреонекроз), являющихся тяжелым гнойно-септическим заболеванием, уровень смертности возрастает до 50%. Частота летальности в разных медицинских учреждениях от 30–80%. В районных больницах, т.е. первичное звено, врачами диагностируется только у 19,6% больных [5]. Проблема острого

панкреатита, как у взрослых, так и детского возраста вызывают наибольшее количество осложнений и летальных исходов, однако упорным трудом мы лечим. Причинами панкреонекроза считаются алиментарный фактор (систематическое употребление в большом количестве спиртных напитков, приемом жирной пищи), обтурационный (спазм, обтурация Вирсунгова протока, которая приводит к нарушению оттока сока, активизации ферментов поджелудочной железы и само перевариванию ткани), рефлюксный (заброс желчи в поджелудочную железу способствует активизации ряда протеолитических ферментов, вследствие этого отмечается деструктивные изменения в железе). Существует и другие причины, это переизбыток употребления витаминов А и Е, тупая травма поджелудочной железы, тяжелые инфекционные и вирусные заболевания, перенесенные операции на поджелудочной железе, поражение протоков железы [6, 7, 8, 9, 10].

В патогенезе панкреонекроза лежит нарушение защитных механизмов поджелудочной железы. Прием обильной жирной пищи приводит к усилению внешней секреции, пере растяжение протоков. Внутрипротоковая гипертензия провоцирует отек паренхимы, разрушение ацинусов, преждевременную активацию протеолитических ферментов, которые приводят к гибели ткани железы. Активация липазы вызывает некроз жировых клеток, эластазы — разрушение распада тканей попадают в общий кровоток, оказывая токсическое действие на организм. При этом если отсутствует инфекционный процесс в железе, то происходит развитие стерильного, асептического панкреонекроза.

Виды панкреонекроза:

В зависимости от степени распространенности процесса деструкции

- ◆ Ограниченный некроз (крупно-, средне-, мелкоочаговый);
- ◆ Распространенный некроз (тотальный — железа повреждается по всему объему, субтотальный — железа повреждена практически полностью);

Отсутствие или присутствие инфекционного процесса в железе:

- ◆ Стерильный (асептический);
- ◆ Инфицированный;

В зависимости от характера течения патологии:

- ◆ Прогрессирующий;
- ◆ Abortивный.

В свою очередь стерильную форму некроза поджелудочной железы подразделяю на три клинко-анатомические формы:

- ◆ Смешанная форма;
- ◆ Геморрагический панкреонекроз (сопровождается развитием внутреннего кровотечения, быстро прогрессирует);
- ◆ Жировой (развивается довольно медленно, за 4–5 дней и имеет довольно хороший прогноз).

Клиническая картина. Основным симптом является боли в эпигастрии, иррадиирующая в левую половину живота, в поясницу, в левое плечо. Затем появляется неукротимая рвота кишечника, не связанная с приемом пищи и не приносящая облегчения. Вследствие этого появляется дегидратация организма, появляется сухость кожи и слизистых. Отмечается метеоризм, перистальтика ослаблена, отмечается задержка стула и газов. При пальпации болезнен в эпигастрии. Интоксикация сопровождается лихорадкой, тахикардией, гипотонией, замедление дыхания. Осложнение сопровождается шоком, перитонитом, абсцессом в брюшной полости, желудочно-кишечными кровотечениями. В основном происходит формирование абсцессов, псевдокист, флегмоной забрюшинной клетчатки. Также нередко у больных может развиваться сахарный диабет и ферментативная недостаточность.

## Цель

Изучение развития и исхода лечения панкреонекроза в детском возрасте при использовании усовершенствованного способа.

## Материал и метод

В статье включены результаты хирургического лечения больных с деструктивными формами острого панкреатита, находившихся на стационарном лечении в хирургическом отделении Объединенной территориальной больницы Жайылского района г. Кара-Балта. Причины возникновения панкреонекроза у 2-х детей в результате травмы и алиментарного фактора. Возраст больных был 3 года и 11 лет. Среднее пребывание в стационаре составило 13 койка дней. Больные прошли лечение по разработанному подходу к консервативному лечению, а также усовершенствованную миниинвазивную технику хирургического лечения на основе выбора оптимального решения.

В момент госпитализации тяжело поставить диагноз панкреонекроз и в основном выставляется острый живот, перитонит. После госпитализации в хирургическое отделение, уточняли диагноз, оценивали тяжесть общего состояния больного и выраженность органной недостаточности, определяли показания к проведению консервативной терапии и/или проведению хирургического вмешательства. При невозможности подтверждения или

исключения диагноза после первичного обследования, осуществляется наблюдение больного в динамике: повторные осмотры через 2–3 часа, исследование лейкоцитарной формулы, ЛИИ, основных биохимических показателей крови, включая уровень  $\alpha$ -амилазы крови не реже одного раза в 12 часов, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и сальниковой сумки, плевральных полостей. В случае установки абсолютных показаний к проведению оперативного вмешательства: инфицированный панкреонекроз и/или панкреатогенный абсцесс, гнойный перитонит независимо от степени полиорганных нарушений проводится оперативное вмешательство, но при тяжелом течении панкреонекроза, явлениях сепсиса, экстра- и интраабдоминальных осложнениях необходима тщательная предоперационная подготовка. При поступлении отмечался гиперлейкоцитоз, увеличение ЛИИ, гипергликемия, повышение амилазы крови и мочи в 3 и более. Ультразвуковое исследование позволяло выявить изменение эхогенности поджелудочной железы, выпот в сальниковой сумке и брюшной полости.

Длительность заболевания составил от 2-х суток до 8 суток. Тяжесть состояния больных при поступлении оценивали по шкале SAPS, в обоих случаях, тяжесть состояния оценивалась как тяжелое течение. В раннем послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось.

## Результаты и их обсуждения

Лечение больных с деструктивными формами острого панкреатита начиналось с проведения комплексной интенсивной консервативной терапии и по усовершенствованному способу хирургического лечения [11]. Эффективность применения нашего способа демонстрирует следующие наши исследования, которым проведено лечение и при этом не возникало ни каких осложнений и выписаны больные в удовлетворительном состоянии.

### Приводим клинический пример № 1

Больная А. 11 лет, поступила в Объединенную территориальную больницу Жайылского района, г. Кара-Балта 22.03.2018 г. при поступлении состояние средней тяжести с жалобами на боли животе, больше правой половине живота, тошноту, рвоту, повышения температуры тела, общую слабость. Из анамнеза больная болеет в течение 2-х суток до поступления, когда начали беспокоить боли в животе после нарушения диеты. Больная никуда не обращалась, не лечилась. Из-за ухудшения состояния самостоятельно обратились в отделение хирургии. Больная осмотрена и госпитализирована для обследования и наблюдения. Локально: Живот обычной формы, в акте дыхания участвует равномерно. При пальпации болез-

нен в эпигастральной области, в правой половине живота. Симптомы раздражения брюшины сомнительны.

Лабораторные данные: отмечается лейкоцитоз  $12,5 \cdot 10^9/\text{л}$ . Амилаза 132 ЕД.

На УЗИ в правом боковом канале, в малом тазу определяется жидкость.

Предварительный диагноз: Острый живот. Перитонит.

Под эндотрахеальным наркозом в экстренном порядке произведена операция по нашей усовершенствованной методике: мини-лапаротомия, оментобурсостомия, санация и дренирование брюшной полости. Интраоперационно: обнаружено в брюшной полости и сальниковой сумке геморрагическая жидкость в большом количестве, при ревизии сальниковой сумки выявлен некроз поджелудочной железы, что характерно для геморрагического панкреонекроза. Больная получала интенсивную базисную терапию по нашему алгоритму, т.е. в лечении деструктивных форм панкреатита мы назначаем инфузионную терапию, спазмолитическую, ингибиторы протонной помпы, антибактериальную терапию широкого спектра действия с последующими заменами на другие группы антибиотиков по возрастанием с целью профилактики гнойных осложнений, антиферментные препараты мы не назначаем, проводились ежедневно перевязки, на 7 сутки после операции удален тампон из оментобурсостомы, а остальные дренажные трубки удалены после прекращения отделяемого. Больная на 9 сутки после операции выписана из стационарного лечения в удовлетворительном состоянии, под амбулаторное наблюдение. В ходе амбулаторного наблюдения ближайшем и в отдаленном послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось.

### Клинический пример № 2

Больной Н., 3 года, поступил в Объединенную территориальную больницу Жайылского района, г. Кара-Балта 11.07.2012 г. с жалобами на боли животе, повышения температуры тела. Из анамнеза 3.07.2012 получил травму, т.е. удар в грудную клетку и живот. Локально: Живот обычной формы, в акте дыхания участвует поверхности. При пальпации болезнен в эпигастральной области. Симптомы раздражения брюшины сомнительны.

На УЗИ жидкость в малом тазу.

Предварительный диагноз: Тупая травма живота. Разрыв внутренних органов.

Под эндотрахеальным наркозом в экстренном порядке произведена операция по усовершенствованно-

му способу: мини-лапаротомия, оментобурсостомия, санация и дренирование брюшной полости. Интраоперационно: обнаружен панкреонекроз тела, хвоста поджелудочной железы.

На 5 сутки после операции удален тампон. В раннем послеоперационном периоде больной находился в отделении хирургии, получал инфузионную, симптоматическую, антибактериальную терапию. На 13 сутки больной выписан.

Приведенное наблюдение демонстрирует, что вследствие травмы, привело к развитию панкреонекроза.

На основании данных клинического исследования можно сделать вывод, что в лечении панкреонекроза назначении антибиотиков широкого спектра действия по нарастающему эффекту предупреждает возникновения гнойных осложнений и тем, самым уменьшает пребывание больных на стационарном лечении. Усовершенствованный способ хирургического лечения является щадящим, менее травматичным, ежедневные перевязки

проводятся минимальными болевыми ощущениями, что необходимо для данной категории больных, так как болевой порок чувствительности у детей высок. Исследование течения панкреонекроза не предсказуемо, при правильном выборе тактики лечения, при своевременном обращении больного в стационар можно добиться хороших результатов лечения, с минимальным процентом послеоперационных осложнений, коротким сроком пребывания больного на стационарном лечении как в нашем случае.

## ВЫВОДЫ

1. Анализ клинических наблюдений показал, что в назначении антибактериальной терапии широкого спектра действия по нарастающему эффекту предупреждает возникновения гнойных осложнений и уменьшает пребывание больного в стационаре.

2. Усовершенствованный способ хирургического лечения доказал свою эффективность в лечении панкреонекроза в детском возрасте,

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вашетко Р.В., Толстой А. Д., Курыгин А. А., Стойко Ю. М., Крас-ногоров В. Б. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы. Руководство для врачей. СПб.: Из-во «Питер»; 2000.
2. Гасилина Т.В., Бельмер С. В. Панкреатиты у детей. Лечащий врач. 2009;1.
3. Затевахин И. И., Цициашвили М. Ш., Будурова М. Д., Алтунин А. И. Панкреонекроз Диагностика, прогнозирование и лечение: монография. М., 2007. 224 с.
4. Митряков П. С. Современные методы лечения больных панкреонекрозом [Текст] / Митряков П. С. // Международный журнал экспериментального образования. — 2016. — № 9. — С. 221–224.
5. Кириенко А.И., Савельев В. С.— Клиническая хирургия. Национальное руководство.: учеб.: в 3 т. / Под ред.: — изд.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 864 с.
6. Костюченко А.Л., Филин В. И. Неотложная панкреатология. Справочник для врачей. Издание 2-е, исправ. и доп. СПб.: Из-во «Деан»; 2000.
7. Разумовского А.Ю., Корниенко Е. А., Приворотского В. Ф. М. Болезни поджелудочной железы у детей. Под ред. Бельмера С. В.: Медпрактика-М; 2015.
8. Цуман В.Г., Шербина В. И., Семилов Э. А., Наливкин А. Е., Сивенкова Н. В. и др. Острый панкреатит у детей (клиника, диагностика, лечение). Пособие для врачей. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского. 2001.
9. Cofini M, Favoriti P, Quadrozzi F. Acute pancreatitis in pediatric age: our experience on 52 cases. Minerva Pediatr. 2014;66:4:275–280.
10. Kandula L, Lowe ME. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. J Pediatr. 2008;152:106–110.
11. Ниязов. А.К., Бейшеналиев А. С., Осмонбекова Н. С. Патент № 20180003.1 КР. Способ хирургического лечения деструктивных форм панкреатита. МПК А61В 17/00(2018.01).

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРОГРАММЫ КОРРЕКЦИИ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У РАБОТНИКОВ ОПАСНЫХ ПРОФЕССИЙ

## MODERN PROGRAMS FOR THE CORRECTION OF RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASES IN WORKERS IN HAZARDOUS OCCUPATIONS

**A. Omarova**

*Summary.* In recent years there has been a significant increase in the incidence of people of working age with diseases of the cardiovascular system. The problem of disability and mortality from cardiovascular diseases in the working-age is particularly acute. Lifestyle is the leading component of the preventive potential of preventing cardiovascular complications. For patients with cardiovascular diseases or high cardiovascular risk, it is advisable to create specialized prophylactic programs, including exercise, modification of risk factors, training, and psychological support.

*Keywords:* cardiovascular diseases, arterial hypertension, risk factors, coronary heart disease, prevention.

**Омарова Асият Хизриевна**

Терапевт, ФКУЗ МСЧ МВД РФ по РД; соискатель, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ  
omarova559@mail.ru

*Аннотация.* За последние годы отмечается существенный рост заболеваемости лиц трудоспособного возраста болезнями сердечно-сосудистой системы. Особенно остро заявляет о себе проблема инвалидности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в трудоспособном возрасте. Образ жизни является ведущим компонент превентивного потенциала предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. Для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким сердечно-сосудистым риском целесообразно создание специализированных профилактических программ, включающих физическую нагрузку, модификацию факторов риска, обучение и психологическую поддержку.

*Ключевые слова:* сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертония, факторы риска, ишемическая болезнь сердца, профилактика.

**С**ердечно-сосудистая патология является одной из главных медико-социальных проблем, прочно занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности, как во многих странах мира, так и в России [11]. За последние годы отмечается существенный рост заболеваемости лиц трудоспособного возраста болезнями сердечно-сосудистой системы (ССС). Особенно остро заявляет о себе проблема инвалидности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в трудоспособном возрасте [2]. Это все требует рационально организованной системы профилактических мер, реализацию медико-профилактических мероприятий, в частности таких, как мониторинг здоровья работников по данным периодических медицинских осмотров, диспансерное наблюдение и предоставление необходимой информации из медицинской документации.

Как показала медицинская статистика, массовая диспансеризация, которая проводится в стране с 2013 года, даёт возможность чаще выявлять болезни на ранних стадиях. В результате смертность от инсультов снизилась на 25%, от инфаркта миокарда — на 14%. Профилактические программы, направленные на снижение заболеваемости артериальной гипертонии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) хотя и дают определенные ре-

зультаты, однако остаются недостаточно эффективными [7,10]. Закономерно возникает потребность поиска как новых ракурсов видения причин пассивности и неадекватности мотивации пациентов в лечебном и профилактическом процессах и сохранении своего здоровья, так и путей и механизмов воздействия на сложившуюся ситуацию.

Образ жизни важен не только для профилактики ССЗ, но он ведущий (обеспечивающий 50%) компонент превентивного потенциала предупреждения сердечно-сосудистых осложнений [12]. В топ самых опасных профессий вошли профессии: шахтера, офисные служащие, пожарные, полицейские, пилоты, диспетчеры авиа- и железнодорожных линий, машинисты, водители, учителя. Причин, по которым данные профессии попадают в эти списки, несколько. Сюда относятся, например, повышение традиционных профессиональных требований, ненормированный трудовой день, постоянные переработки, повышенный риск, малая физическая активность, необходимость принимать важные решения в ситуации дефицита времени (или других сложных условиях), повышенная ответственность за принимаемые решения и др. Любой из этих факторов может стать причиной повышенного кровяного давления, уровня холестерина, глюкозы крови, ожирения, что явля-

ется главными факторами развития ССЗ и даже внезапной смерти в трудоспособном возрасте.

Наличие связи распространенности эпидемиологических вариантов ИБС и АГ со спецификой профессиональной деятельности у работников внутренних дел, отмеченное в исследованиях Давхале Р. и др. (2013 г.) может быть обусловлено чрезмерной частотой эмоционально-стрессовых нагрузок, которые подвергаются интенсивному систематическому психоэмоциональному стрессу, а осуществление служебно-оперативных и боевых мероприятий по локализации преступных и террористических актов в ещё большей степени увеличивает влияние стресс-факторов на организм работников специальных подразделений [3]. В различных медицинских источниках [1, 13, 17] сообщается о высокой распространенности заболеваний АГ, сахарного диабета и ИБС среди полицейских разных стран, связанных со стрессом [14]. Продолжительный рабочий день, недостаточный сон ведут к повышенной заболеваемости, смертности, психологическим расстройствам и разладу в семье. В своем исследовании R. Ruge [16] приводит данные о том, что у офицеров полиции в 2 раза чаще, чем у лиц других профессий, развиваются болезни ССС. Стресс в полиции является результатом таких хронических негативных эмоций, как тревожность и депрессия, которые могут привести к эмоциональному истощению. Стрессорные факторы обуславливают возникновение психосоматических нарушений, которые проявляются нарушением психоэмоционального статуса и ведут как к возникновению, так и к устойчивости таких поведенческих факторов риска, например курение, алкоголизм. Ряд исследований показывают, что потребление алкоголя и табака среди полицейских на порядок выше, чем в основной популяции [1, 15].

Таким образом, можно сказать, что правоохранительная деятельность относится к числу профессий повышенного риска. ССЗ характеризуются одним из наиболее высоких значений профессионального стресса. Создание наиболее эффективных механизмов сохранения и укрепления здоровья работников правоохранительных органов обуславливает необходимость разработки адекватной научно обоснованной системы современного медико-профилактического обеспечения, что повысит уровень социальной и профессиональной адаптации сотрудников правоохранительных органов.

Для пациентов с ССЗ или высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) целесообразно создание специализированных профилактических программ, включающих физическую нагрузку, модификацию факторов риска, обучение и психологическую поддержку. Цели вмешательства и целевые уровни важнейших факторов ССР, это отсутствие воздействия табака в любой форме; низкое потребление малонасыщенных жиров, снижение артери-

ального давления, индекса массы тела и других. Социальная изоляция и избыточный вес также являются важными «причинами причин» ССЗ, так как они связаны с повышенной частотой традиционных факторов риска. Семейный анамнез может быть связан с общим местом проживания, генетическими факторами или и тем, и другим. В настоящее время считается доказанным, что чем выше ССР пациента, тем больше польза от профилактических мероприятий. Это должно стать основой для всех мероприятий, направленных на борьбу с факторами риска и популяризацию здорового образа жизни.

Учёные показали, что с целью определения возможных барьеров к изменению образа жизни или соблюдению назначений у пациентов с высоким риском ССЗ или с установленным ССЗ должна проводиться оценка психосоциальных факторов риска путем клинического опроса или стандартизованных опросников [5]. Для оценки психосоциальных факторов риска в клинической практике должны учитываться следующие моменты: социально-экономический статус, образование, связана ли работа с физическим трудом, наличие стрессовых ситуаций на работе и в семье, социальная изоляция, раздражительность, депрессия и тревожность. Коррекция психосоциальных факторов риска по литературным данным, будет способствовать изменению поведения и улучшению качества жизни и прогноза. Для оценки факторов риска ССЗ и первичной и вторичной их профилактики предложены некоторые программы, которые позволили снизить заболеваемость и смертность населения. В тоже время у специальных групп эти программы применяться не могут.

В 2005 году Рукавишников В.С. предложил блок-схему мониторинга условий труда и состояния здоровья пожарных. Основные функциональные блоки концептуальной схемы мониторинга представляют собой автоматизированную систему функционирующую в двух основных режимах: информационном и управляющем. При работе в первом режиме обеспечивается регистрация данных по условиям труда и состоянию здоровья сотрудников; контроль и корректировка вводимой информации; накопление данных; хранение и передача информации; формирование и ведение нормативно-справочной базы данных; расчет аналитических показателей. В управляющем режиме на основе обработки и анализа информации, расчета зависимостей между показателями заболеваемости (по нозологическим формам) значениями факторов условий труда и показателями медикопрофилактического обслуживания предлагаются варианты принимаемых решений в виде комплексных мер профилактики, составляются планы медико-профилактических и организационно-гигиенических мероприятий. Таким образом, внедрение системы мониторинга условий труда и состояния здоровья пожарных позволило решить вопросы организации и проведения мероприятий по оценке условий труда пожарных

при выполнении боевых действий, учета и хранения полученной информации, а также, во-первых, сопоставить состояние здоровья сотрудников в ГПС с условиями труда (при проведении периодических медицинских осмотров и составлении санитарно-гигиенической характеристики, которая необходима для подтверждения профессионального заболевания или отравления); во-вторых, расследовать случаи профессиональных заболеваний и отравлений; в-третьих, определить группы повышенного риска и уровни профессионального риска с целью разработки профилактических мероприятий, обоснования мер социальной защиты и реабилитации бойцов противопожарной службы; в-четвертых, создать банк данных по условиям труда в экстремальных ситуациях с последующей их классификацией по вредности и опасности [8].

В 2013 году Зориной Т.В. разработана функционально-организационная модель медицинской помощи работникам локомотивных бригад по раннему выявлению и профилактике гипертонической болезни (ГБ). В дальнейшем был внедрен метод многофакторной профилактики болезней системы кровообращения в форме «Школы здоровья» на рабочем месте с учетом профессиональных особенностей работников локомотивных бригад, включающий поэтапное обучение пациентов методам самоконтроля, профилактики и формирования самосохранительного здоровьесберегающего поведения. В результате исследования были выявлены у работников локомотивных бригад наиболее часто встречаемые факторы риска развития ГБ: психогенные (нервно-эмоциональное перенапряжение, постоянная концентрация внимания, личная юридическая ответственность, стресс), курение, прием алкоголя, гиподинамия, повышенное потребление соли, а также функционально конституциональные факторы (дислипидемия, абдоминальное ожирение, избыток массы тела, нарушение углеводного обмена) встречается у работников локомотивных бригад реже в 1,2 раза по сравнению с работниками ГЖД в целом. Медико-социальная эффективность внедренной организационно-функциональной модели: снижение количества амбулаторных посещений по поводу ГБ и повышения артериального давления (на 100 работающих) в 7,9 раза; снижение заболеваемости с ВУТ — в 2,3 раза; снижение числа госпитализаций на 100 работающих — в 2,4 раза. Экономический эффект внедренной организационно-функциональной модели выразился в снижении затрат на госпитализацию в 6,3 раза, на амбулаторную помощь — в 7,9 раза. Показатель «стоимости лечения» пациентов с ГБ основной группы в течение периода наблюдения снизился в 1,9 раза, в контрольной группе увеличился в 1,1 раза [4].

МЧС России провела информационную поддержку медицинского обеспечения лиц опасных профессий в рамках функционирования «Медицинского регистра МЧС России», которая позволяет своевременно формировать

группы риска по развитию у пожарных и спасателей, профессионально обусловленных заболеваний, организовать их углубленное обследование и наладить целенаправленную эффективную диспансеризацию, конечной целью которой является сохранение здоровья и обеспечение профессионального долголетия [9].

Внедрение в систему Российские железные дороги (РЖД) программы автоматизированной системы предрейсовых осмотров (АСПО) в 2014 г. позволило повысить в пять раз пропускную способность врачебно-экспертной комиссии по сравнению с нормативом. Качество профилактических осмотров поднялось и, кроме того, за счет предварительной дистанционной диагностики удалось практически полностью устранить очереди, то есть облегчить нагрузку на врачей и повысить комфорт пациентов. Сейчас ежемесячно в «РЖД» проводятся более миллиона автоматизированных обследований, создана уникальная база данных, не имеющая аналогов ни в России, ни в мировой практике. Используя технологию АСПО, медицинские работники выявляют группы повышенного риска. Компания Medesk в 2017 г. внедрила в ОАО «РЖД» систему анализа «Big Data» для автоматического расчета рисков развития ССЗ у сотрудников. Цель проекта — профилактика и раннее выявление предрасположенности к заболеваниям сердца и сосудов у персонала ОАО «РЖД». Задача состояла в том, чтобы вовремя определять вероятность появления заболеваний сердца и сосудов и отправлять сотрудников с повышенным риском на более тщательную диагностику. Она работает по принципу: сотрудникам РЖД регулярно проводят предрейсовые осмотры и профилактические осмотры на уровне цехового врача и эти данные поступают в Medesk, программа анализирует всю поступающую информацию о пациентах по специализированным медицинским шкалам Procam, Score и Framingham.

Предложен прием специально разработанных криогенных продуктов курсами у групп риска Нарутдиновым Д.А. в 2015 году. В результате исследования была отмечена положительная тенденция к снижению факторов риска, таких как: уменьшение массы тела, окружности талии, выраженности степени ожирения и как результат нормализация липидного обмена (снижение холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, индекса атерогенности и мочевой кислоты), а также нормализация систолического АД. Данные результаты совпадают с результатами других авторов. Так, Орлов С.В. (2005), Колдунов И.Н. (2010) показали связь между ростом заболеваемости АГ, ИБС у военнослужащих по контракту в пограничных органах ФСБ РФ и напряженностью их труда, нарушениями режима труда и питания, повышенной массы тела и ожирением, курением, дислипидемией и витаминно-минеральной недостаточностью организма. Куроптев А.А. (2007) у 93,8% лиц с хроническими заболеваниями системы кровообращения определил наличие

повышенной массы тела и ожирения; табакокурение выявлено у 85,0% лиц с хронической ИБС и у 45,0% — с АГ [6].

Таким образом, возникает необходимость в формировании модели лечебно-диагностических мероприятий, применительно к конкретному пациенту, основываясь на тяжести и распространенности у него патологического процесса.

### Заключение

Согласно представленным данным профилактические программы применяемые у работников опасных профессий оказывали положительное влияние на факторы риска ССЗ и в целом позволили уменьшить показатели заболе-

ваемости, инвалидизации и смертности. Следует отметить, что при различных видах опасных профессий имелись как общие принципы профилактики, так и некоторые отличительные особенности. Так сотрудники правоохранительных органов испытывают на протяжении длительного времени нагрузки особой интенсивности, поэтому данная профессия относится к числу профессий повышенного риска и характеризуется одним из наиболее высоких значений профессионального стресса. Изучение рисков развития ССЗ, а также разработка комплексных программ предупреждения их возникновения представляет собой не только научный интерес, но и имеет большую практическую направленность. Необходимо также уточнение роли неблагоприятных производственных факторов с учетом специфики профессиональной деятельности.

### ЛИТЕРАТУРА

- Амиров, Н. Б. Частота и особенности формирования гипертензивного синдрома и факторов риска ССР у работников МВД и МЧС, работающих в автоинспекции и в пожарной службе / Н. Б. Амиров, А. А. Визель, М. В. Потапова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2008. — Т. 1, вып. 1. — С. 93–95.
- Бойцов С. А., Самородская И. В. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации (2002–2011). // Кардиология, 2014. — 54(4). — С. 4–9.
- Давхале Р. А., Потапова М. В., Амиров Н. Б. Распространенность артериальной гипертензии среди сотрудников правоохранительных органов (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. — 2013. — Том 6. — Вып. 2. — С. 66–72.
- Зорина Т. В., Лавров А. Н. «Школа здоровья» на рабочем месте. // Профилактическая медицина. — 2015. — № 18(4). С. — 57–61.
- Красковский А. Б., Руденко В. В., Шаталова О. В. Комплексная методика оценки риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Известия ЮФУ. Технические науки. Тематический выпуск. С. 53–57.
- Нарутдинов Д. А. Гигиенические основы профилактики болезней системы кровообращения у сотрудников правоохранительных органов. (на примере Республики Хакасия), 2014 г.
- Оганов Р. Г., Комаров Ю. М., Масленникова Г. Я. Демографические проблемы как зеркало здоровья нации // Профилактическая медицина. — 2009. — № 2. — С. 3–8.
- Рукавишников В. С., Колычева И. В., Дорогова В. Б., Бударина Л. А. Некоторые подходы к мониторингу условий труда и состояния здоровья пожарных. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2005, № 2 (40). — С. — 7–14.
- Санников М. В. Медикобиологические и социальнопсихологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2014. № 3 УДК 614.84 Медико-информационное сопровождение профессиональной деятельности пожарных и спасателей МЧС России (Медицинский регистр).
- Телкова И. Л. Профессиональные особенности труда и сердечно-сосудистые заболевания: риск развития и проблемы профилактики. Клинико-эпидемиологический анализ // Сибирский медицинский журнал. — 2012. — Том 27. — № 1. — С. 17–26.
- Шальнова С. А., Конради А. О., Карпов Ю. А., Концевая А. В. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // Российский кардиологический журнал. — 2012. — № 5(97). — С. 6–11.
- Шогенов, А. Г. Особенности профессиональной деятельности сотрудников внутренних дел и основные сердечно-сосудистые заболевания / А. Г. Шогенов, А. А. Эльгаров // Профилактическая медицина. — 2010. — № 2. — С. 9–14.
- Franke, W. D. Coronary heart disease risk factors in employees of Iowa's Department of public safety compared to the cohort of the general population / W. D. Franke, D. F. Cox, D. P. Schultz, D. F. Anderson // Am. J. Ind. Med. — 1997. — Vol. 31. — P. 733–737.
- Frank, W. D. Cardiovascular disease mortality. Iowa Law Enforcement Cohort, compared with the general IOWA population / W. D. Frank, P. A. Collins, P. N. Hinz // J. Occup. Environ. Med. — 1998. — Vol. 40. — P. 441–445.
- Reichert, V. Tobacco and law enforcement officers / V. Reichert, P. Folan, L. Villano [et al.] // Clin. Occup. Environ. Med. — 2006. — Vol. 5, № 3. — P. 43–54.
- Ruge, R. The stress of the Job can affect your Health / R. Ruge // Am. Police Beat Magazine. — 2002. — Vol. 4. — P. 43.
- Vena, J. E. Mortality of municipal workers. Cohort III. Police officers / J. E. Vena, J. M. Violanti, J. Marshall, R. C. Fiedler // Am. J. Ind. Med. — 1986. — Vol. 10. — P. 383–397.

# ОСОБЕННОСТИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И КОМОРБИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В ВОЗРАСТЕ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ

## FEATURES OF COMORBIDITIES DISEASES AND COMORBIDITY IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA AGED 60 YEARS AND OLDER

**V. Semelev  
V. Tyrenko  
A. Yurkin  
V. Nikitin  
I. Sukhina  
S. Voloshin  
O. Uspenskaya  
E. Karyagina**

*Summary.* The frequency and structure of associated diseases in patients with acute myeloid leukemia at the age of 60 years and older were analyzed. It has been established that the most frequent associated diseases in this age group of patients are diseases of cardiovascular systems. In most patients with acute myeloid leukemia aged 60 years and older, was diagnosed more than three comorbidities with a tendency to increase their number with increasing age. The results show that it is advisable to use the degree of comorbidity in patients with acute myeloid leukemia aged 60 years and older as a prognostic factor in the possibility of achieving a 5-years overall survival.

*Keywords:* acute myeloid leukemia, comorbidities diseases, comorbidity, 5-years overall survival.

**Семелев Вячеслав Николаевич**

*К.м.н., доцент, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова  
vsemelev@yandex.ru*

**Тыренко Вадим Витальевич**

*Д.м.н., Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова  
vadim\_tyrenko@mail.ru*

**Юркин Александр Кимович**

*К.м.н., ассистент, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова  
carotis1956@mail.ru*

**Никитин Владимир Юрьевич**

*Д.м.н., Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова  
vladimiryn@mail.ru*

**Сухина Ирина Александровна**

*К.м.н., Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова  
kinya2000@mail.ru*

**Волошин Сергей Владимирович**

*К.м.н., Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии  
servolos@gmail.com*

**Успенская Ольга Семеновна**

*К.м.н., Ленинградская областная клиническая больница, г. Санкт-Петербург  
o.uspenskaya@mail.ru*

**Карягина Елена Викторовна**

*Городская больница № 15, г. Санкт-Петербург  
rosa07@yandex.ru*

*Аннотация.* Проанализированы частота и структура сопутствующих заболеваний у больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте 60 лет и старше. У большинства больных старше 60 лет диагностировано более трех сопутствующих заболеваний с тенденцией к увеличению их количества с увеличением возраста. Полученные результаты показывают, что уровень коморбидности целесообразно использовать у больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте 60 лет и старше в качестве прогностического фактора возможности достижения 5-летней общей выживаемости.

*Ключевые слова:* острый миелоидный лейкоз, сопутствующие заболевания, коморбидность, 5-летняя общая выживаемость.

## Введение

**Н**аличие сопутствующей патологии или коморбидности существенно изменяет клиническую картину и течение острых миелоидных лейкозов (ОМЛ), характер и тяжесть осложнений и ухудшают качество жизни больного [1]. Ряд авторов указывают на то,

что пожилой возраст ассоциируется с несколькими сопутствующими заболеваниями (СЗ) или коморбидными состояниями, которые влияют на прогноз, выбор терапевтической тактики и выживание [12].

В исследованиях, проведенных за последнее десятилетие, наиболее часто применяемыми методика-

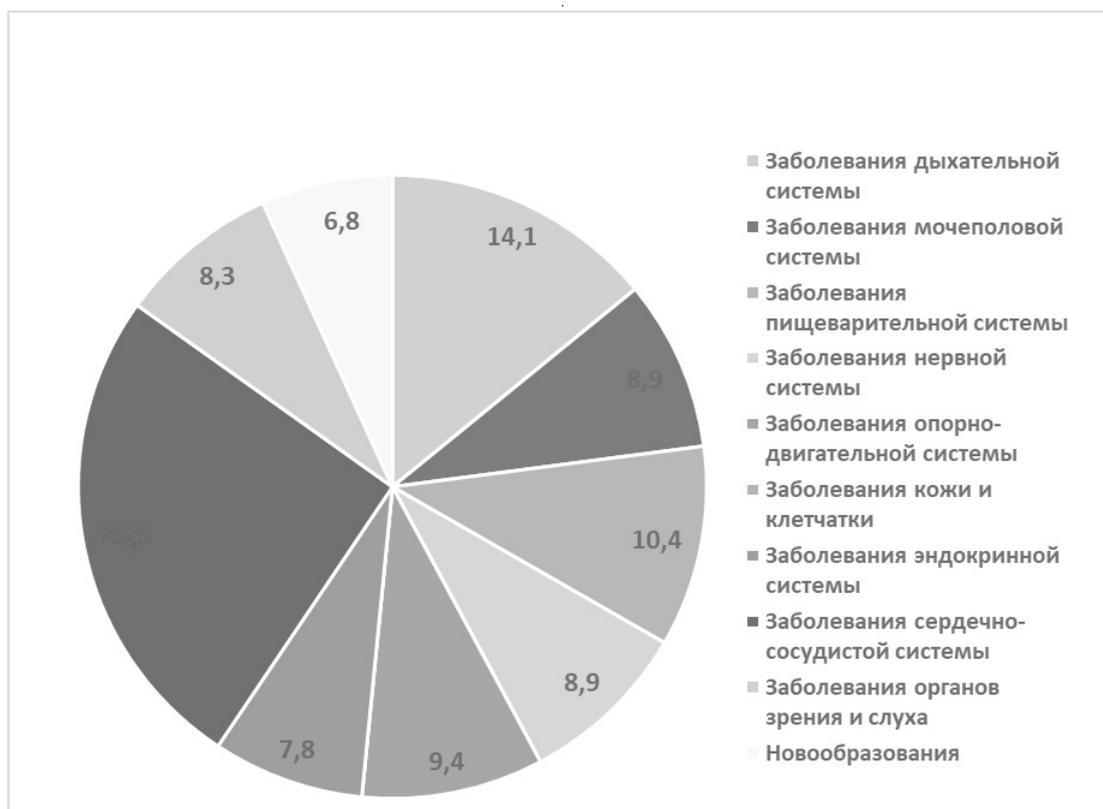


Рис. 1. Структура сопутствующих заболеваний у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше

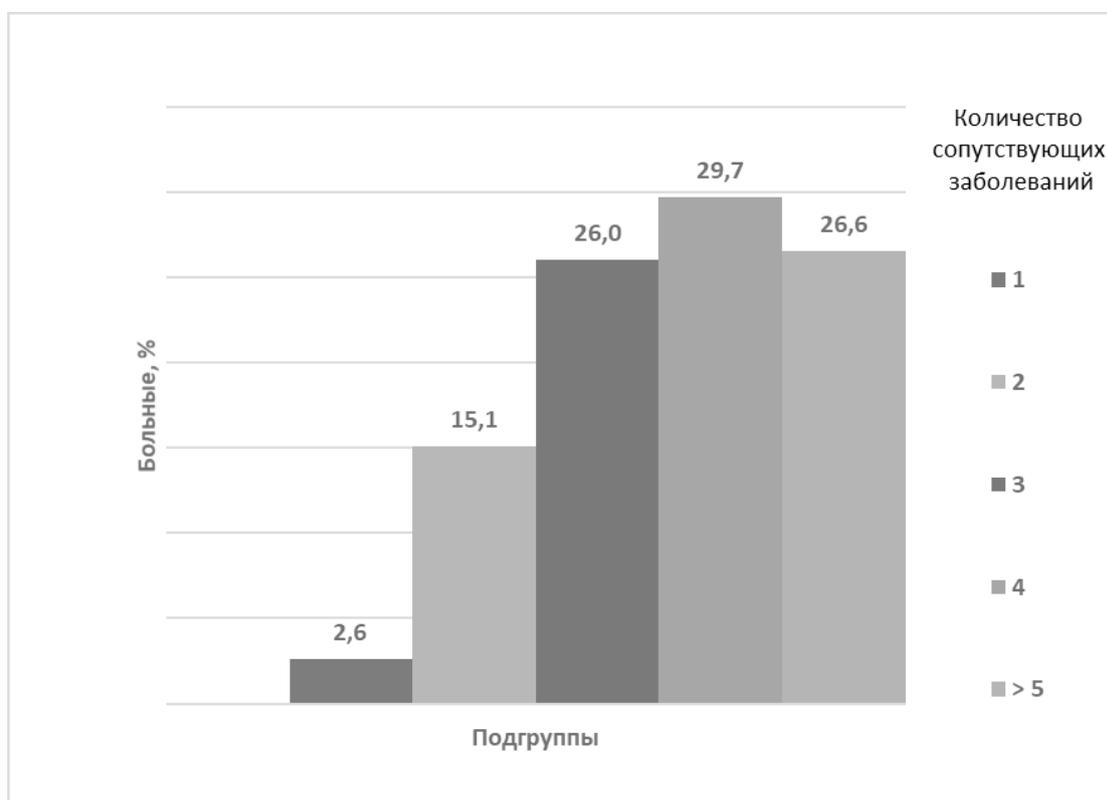


Рис. 2. Распределение больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше на подгруппы в зависимости от количества сопутствующих заболеваний

Таблица 1. Распределение больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше по возрастным подгруппам

Количество больных в группе	60–69 лет		70–80 лет		старше 80 лет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
192	149	77,6	26	13,5	17	8,9

Таблица 2. Нозологические классы сопутствующих заболеваний в возрастных подгруппах больных ОМЛ старше 60 лет

Сопутствующие заболевания	Количество больных					
	60–69 лет (n = 149)		70–80 лет (n = 26)		старше 80 лет (n = 17)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дыхательной системы	16	10,8	4	15,4	3	17,6
	p > 0,05 (1–2; 1–3; 2–3)					
Сердечно-сосудистой системы	41	27,6	7	26,9	4	23,4
	p > 0,05 (1–2; 1–3; 2–3)					
Пищеварительной системы	10	6,7	4	15,4	2	11,8
	p > 0,05 (1–2; 1–3; 2–3)					
Мочеполовой системы	13	8,7	2	7,7	2	11,8
	p > 0,05 (1–2; 1–3; 2–3)					
Эндокринной системы	11	7,3	2	7,7	2	11,8
	p > 0,05 (1–2; 1–3; 2–3)					
Нервной системы	14	9,4	2	7,7	1	5,9
	p > 0,05 (1–2; 1–3; 2–3)					
Опорно-двигательной системы	19	12,8	2	7,7	1	5,9
	p > 0,05 (1–2; 1–3; 2–3)					
Кожи и клетчатки	1	0,7	0	0,0	0	0,0
	p > 0,05 (1–2; 1–3; 2–3)					
Органов зрения и слуха	13	8,7	2	7,7	1	5,9
	p > 0,05 (1–2; 1–3; 2–3)					
Новообразования	11	7,3	1	3,8	1	5,9
	p > 0,05 (1–2; 1–3; 2–3)					

p — для  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность

ми оценки коморбидности у больных ОМЛ являлись использование шкал индекса коморбидности НСТ-СІ, АСЕ-27 и СІRS-G [4, 5, 6].

Однако ни один из этих индексов не был первоначально предназначен для использования у больных ОМЛ и на сегодняшний день не существует «золотого стандарта» индекса коморбидности [11].

### Цель исследования

Проанализировать частоту, структуру сопутствующих заболеваний у больных ОМЛ старше 60 лет и оценить коморбидность по шкалам НСТ-СІ, СІRS-G, АС-27 с проведением анализа 5-летней общей выживаемости (ОВ) для подгрупп больных с различными значениями коморбидности.

### Материалы и методы

В исследование, состоящее из проспективного и ретроспективного анализа, было включено 192 пациента с ОМЛ в возрасте 60 лет и старше. Ретроспективный анализ включал 82 больных ОМЛ, наблюдавшихся с 2005 по 2009 г., а проспективный — 110 (период наблюдения 2010–2017 гг.).

Диагноз ОМЛ устанавливался в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) [3, 10].

Вариант терапии у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше определялся возрастом и общесоматическим статусом (ОСС) пациента, оцениваемого по шкале ECOG.

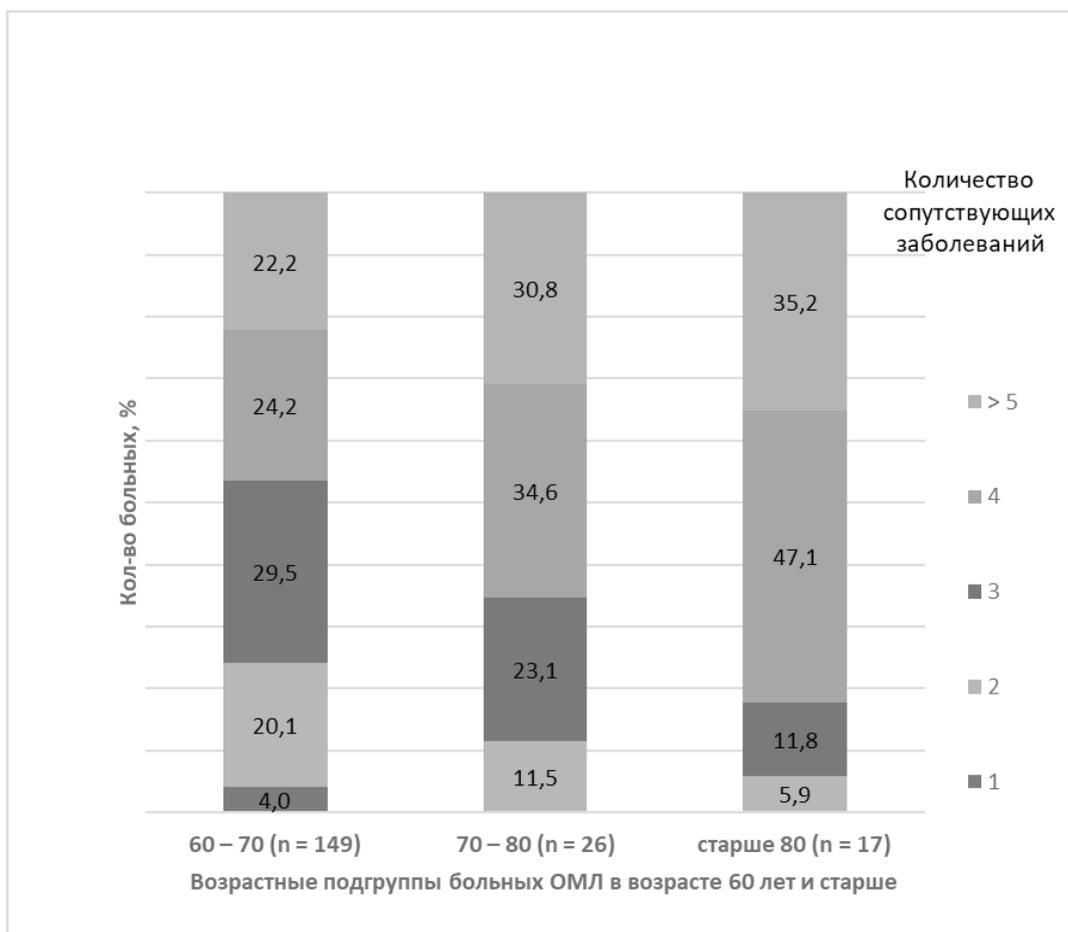


Рис. 3. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у одного больного ОМЛ в возрасте 60 лет и старше зависимости от возраста

Больным в возрасте 60–69 лет при ECOG ≤ 2 баллов терапия проводилась по протоколу «ОМЛ — 2000», больным ОМЛ в возрасте 60–70 лет при ECOG > 2 баллов, а также больным старше 70 лет терапия проводилась малыми дозами цитарабина «МДЦ» [2].

Анализ сопутствующей патологии и оценка коморбидности проводились перед началом проведения программной противоопухолевой терапии. Коморбидность оценивалась с использованием шкал CIRS-G, HCT-CI и ACE-27 [7, 8, 9].

Оценка ОВ проводилась по методу Каплана-Мейера с последующим сравнением лог-ранговым тестом. Оценка значимости частот распределения изучаемых признаков в группах проводилась с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность.

### Результаты и их обсуждение

При анализе СЗ установлено, что у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше наиболее часто диагностиро-

вались заболевания сердечно-сосудистой (ССС) — у 52 (27,1%), дыхательной — у 23 (11,9%) и опорно-двигательной систем — у 22 (11,5%) больных (рис 1).

При этом у большинства больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше было диагностировано более трех СЗ. Так у 50 (26,0%) больных диагностировалось по три СЗ, у 57 (29,7%) — четыре, а у 51 (26,6%) — более пяти (рис. 2).

Ведущее место в возрастных подгруппах занимали заболевания ССС, диагностированные у 27,6% (n = 41) больных в возрастной подгруппе 60–69 лет, у 26,9% (n = 7) больных в возрастной подгруппе 70–80 лет и у 23,5% (n = 4) больных в возрастной подгруппе старше 80 лет (таб. 1).

При этом анализ встречаемости нозологических форм СЗ не показал статистически значимых различий между анализируемыми возрастными подгруппами ( $p > 0,05$ ), что говорит об относительно равномерном распределении различных нозологических вариантов сопутствующей патологии (таб. 2).

Таблица 3. Коморбидность у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше

Шкала оценки	Уровень коморбидности, балл	Количество больных (n = 192)	
		абс.	%
HCT-CI	Низкий, 0	16	8,3
	Промежуточный, 1–2	114	59,4
	Высокий, > 2	62	32,3
ACE-27	Отсутствует, 0	26	13,5
	Легкий, 1	59	30,7
	Умеренный, 2	70	36,5
	Тяжелый, 3	37	19,3
CIRS-G	Низкий, 0	23	12,0
	Средний, 1–6	97	50,5
	Высокий, > 6	72	37,5

При изучении количества СЗ, встречающихся у одного больного ОМЛ, в анализируемых возрастных подгруппах была обнаружена тенденция к их увеличению в процессе старения пациента (рис. 3).

В возрастной подгруппе 60–69 лет преобладали больные с наличием двух СЗ — 30 (20,1%), в возрастной подгруппе 70–80 лет — более трех заболеваний — 6 (23,1%), а в подгруппе в возрасте старше 80 лет — более четырех заболеваний — 8 (47,1%) больных. При этом с повышением возраста в анализируемых подгруппах увеличивалось количество больных с пятью и более диагностированными СЗ. (рис. 3).

В процессе исследования был проведен сравнительный анализ коморбидности у больных ОМЛ с использованием шкал оценки: HCT-CI, ACE-27 и CIRS-G. Результаты анализа представлены в таблице 3.

При применении HCT-CI у большинства больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше установлен промежуточный и высокий уровень коморбидности — 114 (59,4%) и 62 (32,3%) больных. Анализ коморбидности с применением шкалы ACE-27 показал, что у большинства больных ОМЛ преобладал легкий и умеренный уровень коморбидности — 59 (30,7%) и 70 (36,5%) больных. Исследование коморбидности с применением шкалы CIRS-G установило, что у большинства больных диагностировался средний и высокий уровень коморбидности — 97 (50,5%) и 72 (37,5%) больных (табл. 3).

Сопоставив количество больных с промежуточным и средним уровнем коморбидности (HCT-CI и CIRS-G) с аналогичным в подгруппах с легким и умеренным уровнем коморбидности (ACE-27) мы получили практически одинаковые результаты. Это объясняется тем, что при создании данных шкал используются практически однотипные подходы в оценке коморбидности.

С целью определения наиболее информативной шкалы оценки коморбидности, позволяющей прогнозировать ОВ больных ОМЛ в зависимости от уровня коморбидности, был проведен анализ выживаемости методом Каплана-Мейера.

Все больные ОМЛ в возрасте 60 лет и старше были разделены на подгруппы в зависимости уровня коморбидности по шкале HCT-CI и оцениваемого в баллах: Подгр. 2А<sub>HCT-CI</sub> — 0 баллов; Подгр. 2Б<sub>HCT-CI</sub> — 1–2 балла; Подгр. 2В<sub>HCT-CI</sub> — более 2 баллов. Между сформированными подгруппами обнаружены статистически значимые различия —  $\chi^2 = 45,25$ ,  $\log \text{rank } p < 0,0001$  (рис. 4).

Установлено, что 5-летняя ОВ у 16 больных ОМЛ с низким уровнем коморбидности (завершенные случаи — 56,3%) составляла  $27,4 \pm 14,5\%$ , медиана ОВ (95% доверительный интервал (ДИ)) —  $768,0 \pm 669,8$  суток (0,0–1850,8). У 114 больных с промежуточным уровнем коморбидности (завершенные — 77,2%) 5-летняя ОВ —  $5,9 \pm 4,7\%$ , а медиана ОВ (95% ДИ) —  $361,0 \pm 59,3$  суток (244,0–477,1). В то же время у 62 больных в подгруппе с высоким уровнем коморбидности (завершенные — 87,1%) 5-летняя ОВ не достигнута, а медиана ОВ (95% ДИ) —  $133,0 \pm 35,6$  суток (63,3–202,7). При этом, статистически значимые различия в 5-летней ОВ выявлены между всеми подгруппами больных ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).

При проведении анализа ОВ у больных ОМЛ в зависимости от уровня коморбидности, определяемого по шкале ACE-27, все больные были разделены на подгруппы: Подгр. 2А<sub>ACE-27</sub> — 0 баллов; Подгр. 2Б<sub>ACE-27</sub> — 1 балл; Подгр. 2В<sub>ACE-27</sub> — 2 балла; Подгр. 2Г<sub>ACE-27</sub> — 3 балла. Между сформированными подгруппами обнаружены статистически значимые различия —  $\chi^2 = 54,1$ ,  $\log \text{rank } p < 0,0001$  (рис. 5).

Было установлено, что 5-летняя ОВ у 20 больных ОМЛ с отсутствием коморбидности (завершенные — 50,0%)

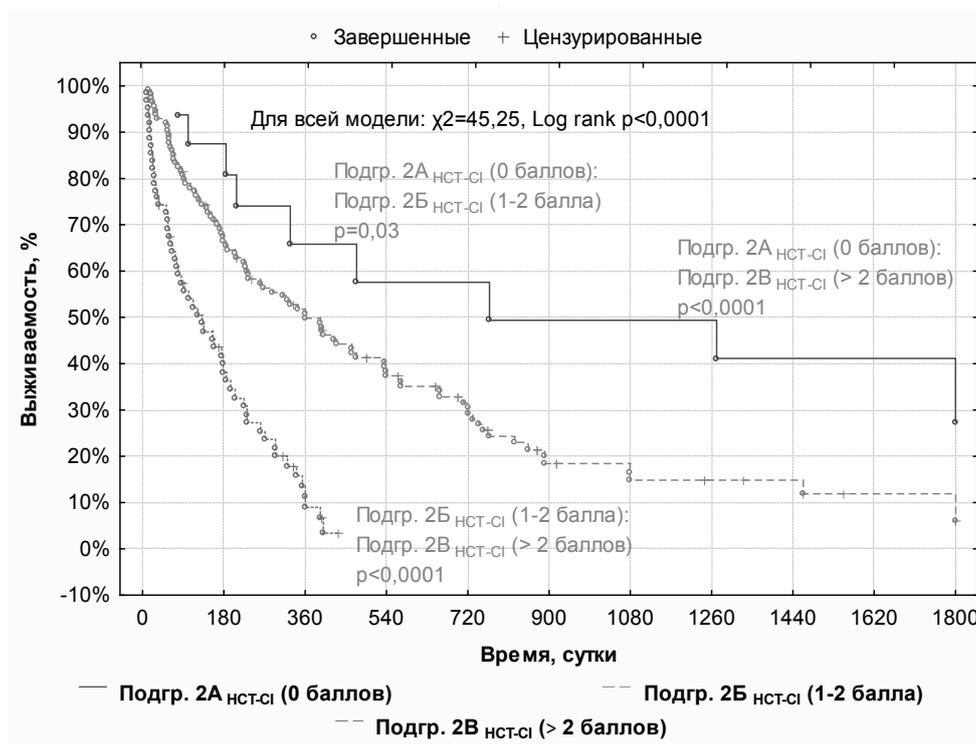


Рис. 4. График 5-летней ОВ больных ОМЛ старше 60 лет в зависимости от значения индекса коморбидности по шкале NCT-CI

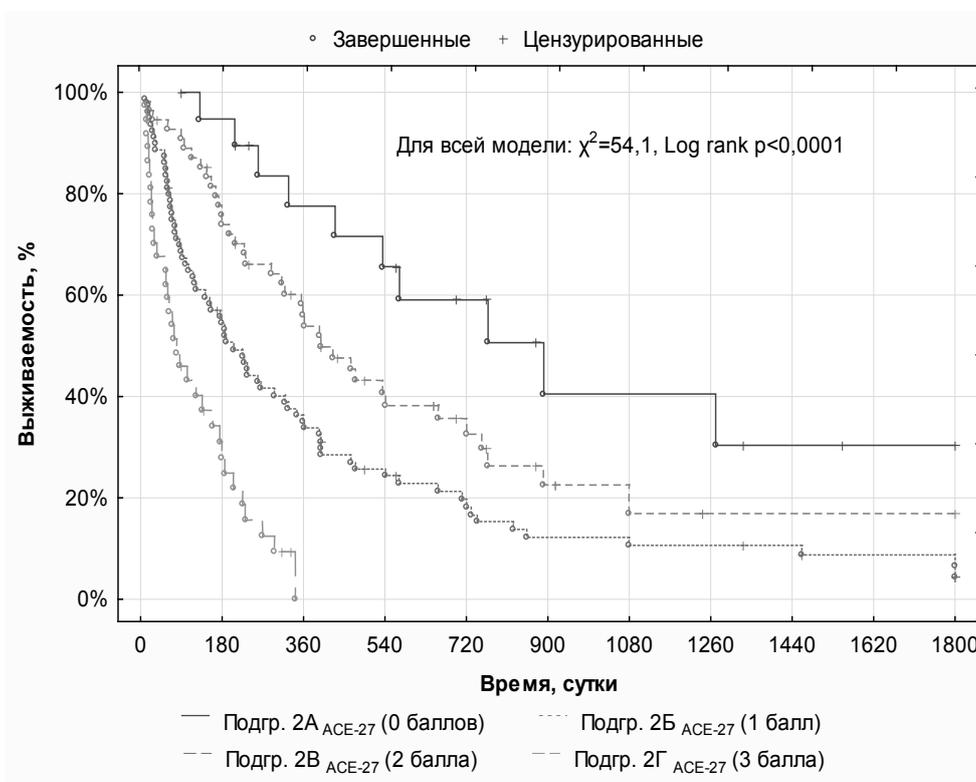


Рис. 5. График 5-летней ОВ больных ОМЛ старше 60 лет в зависимости от значения индекса коморбидности по шкале ACE-27

Таблица 4. Характеристика коморбидности в возрастных подгруппах у больных ОМЛ старше 60 лет

Шкала оценки	Уровень коморбидности, балл	Количество больных						
		60–69 лет (n = 149)		70–80 лет (n = 26)		старше 80 лет (n = 17)		
		1		2		3		
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ACE — 27	Отсутствует, 0	26	17,4	0	0,0	0	0,0	$p < 0,05 (1-2); p > 0,05 (1-3)$
	Легкий, 1	59	39,6	0	0,0	0	0,0	$p < 0,001 (1-2); p < 0,01 (1-3)$
	Умеренный, 2	42	28,2	17	65,4	11	64,7	$p < 0,001 (1-2); p < 0,01 (1-3); p > 0,05 (2-3)$
	Тяжелый, 3	22	14,8	9	34,6	6	35,3	$p < 0,05 (1-2); p > 0,05 (1-3; 2-3)$

$p$  — для  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность

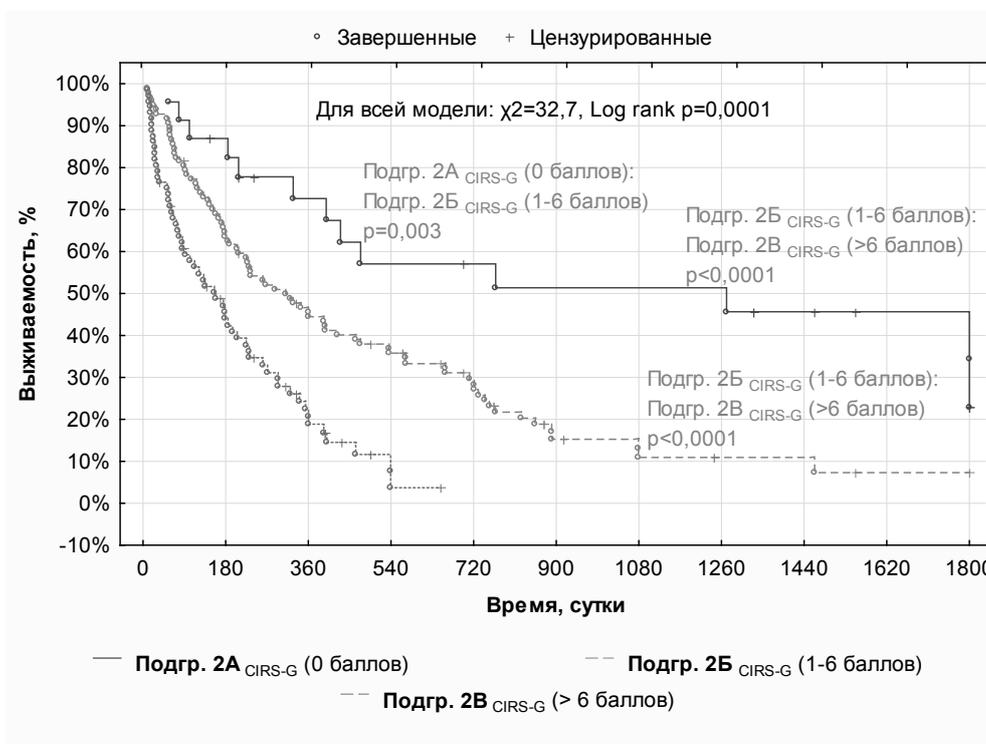


Рис. 6. График 5-летней ОВ больных ОМЛ старше 60 лет в зависимости от значения индекса коморбидности по шкале SIRS-G

составляла  $30,4 \pm 13,5\%$ , медиана ОВ (95% ДИ) 891,0  $\pm$  236,4 суток (427,7–1354,3). У 55 больных с легким уровнем коморбидности (завершенные — 67,3%) 5-летняя ОВ (95% ДИ) составляла  $16,9 \pm 7,1\%$ , а медиана ОВ 397,0  $\pm$  61,8 суток (275,8–518,2). У 80 больных с умеренным уровнем коморбидности (завершенные — 88,8%) 5-летняя ОВ и медиана ОВ (95% ДИ) составляли  $4,4 \pm 2,8\%$  и 205  $\pm$  29,4 суток (147,3–262,7), а в у 37 с тяжелым уровнем коморбидности (завершенные — 89,2%) 5-летняя ОВ не до-

стигнута, а медиана ОВ (95% ДИ) составила  $80,0 \pm 24,0$  суток (32,9–127,1). При этом, статистически значимые различия в 5-летней ОВ были обнаружены между всеми подгруппами больных ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

При применении шкалы SIRS-G все больные были разделены на подгруппы в зависимости уровня коморбидности, оцениваемого в баллах: Подгр. 2А  $SIRS-G$  — 0 баллов; Подгр. 2Б  $SIRS-G$  — 1–6 балла; Подгр. 2В  $SIRS-G$  — бо-

лее 6 баллов. Анализ ОВ показал, что между сформированными подгруппами обнаружены статистически значимые различия —  $\chi^2 = 32,7$ ,  $\log \text{rank } p = 0,0001$  (рис. 6).

Было установлено, что 5-летняя ОВ у 23 больных с низким уровнем коморбидности (завершенные — 56,5%) составляла  $22,8 \pm 12,7\%$ , медиана ОВ (95% ДИ)  $1271,0 \pm 440,1$  суток (408,5–1850,0). У 97 больных с промежуточным уровнем коморбидности (завершенные — 81,4%) 5-летняя ОВ составляла  $7,3 \pm 4,0\%$ , а медиана ОВ  $311,0 \pm 56,9$  суток (199,3–422,7). В то же время у 72 больных с высоким уровнем коморбидности (позавершенные — 81,9%) 5-летняя ОВ не достигнута, а медиана ОВ (95% ДИ) составила  $160,0 \pm 33,5$  суток (94,4–225,6). При этом, статистически значимые различия в 5-летней ОВ были обнаружены между всеми подгруппами больных ( $p < 0,01$ ) (рис. 6).

Шкалы оценки коморбидности, используемые у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше, в зависимости от показателей  $\chi^2$  и  $\log \text{rank } p$  (для всей модели) были расположены в следующем порядке по снижению способности к делению на подгруппы в зависимости от уровня коморбидности, определяющей 5-летнюю ОВ: ACE-21 ( $\chi^2 = 54,1$ ,  $\log \text{rank } p < 0,0001$ ), НСТ-С1 ( $\chi^2 = 45,3$ ,  $\log \text{rank } p < 0,0001$ ); SIRS-G ( $\chi^2 = 32,7$ ,  $\log \text{rank } p = 0,0001$ ).

Анализ 5-летней ОВ показал, что применение для оценки коморбидности шкал НСТ-С1, SIRS-G и ACE-27 у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше позволяло распределять больных на подгруппы по уровням коморбидности, которые и определяли ОВ у больных ОМЛ. По результат показателей  $\chi^2$  и  $\log \text{rank } p$  наиболее оптимальной шкалой оценки коморбидности у больных ОМЛ моложе 60 лет является ACE-27.

Анализ коморбидности у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше по возрастным подгруппам с применением шкалы ACE-27 показал, что в возрастной подгруппе 60–69 лет преобладали больные с легкой и умеренной коморбидностью — 59 (39,6%) и 42 (28,2%) больных соответственно. При этом в возрастных подгруппах 70–80 лет и старше 80 лет у больных диагностировалась только умеренная коморбидность — 17 (65,4%) и 11

(64,7%) больных, и тяжелая коморбидность — 9 (34,6%) и 6 (35,3%) больных соответственно. Между анализируемыми возрастными подгруппами не обнаружено односторонних, статистически значимых различий, что вероятно связано с небольшим количеством больных в возрастных подгруппах 70–80 лет и старше 80 лет (табл. 4).

Таким образом, с увеличением возраста у больных ОМЛ старше 60 лет наблюдается «утяжеление» уровня коморбидности — увеличение количества больных с умеренным и тяжелым уровнем коморбидности при уменьшении больных с отсутствием и легким уровнем коморбидности по шкале ACE-27.

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее часто встречающимися СЗ у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше являются заболевания сердечно-сосудистой системы. У большинства больных диагностировано более трех СЗ с тенденцией к увеличению их количества с увеличением возраста.

2. Использование в качестве методик оценки коморбидности у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше шкал НСТ-С1, SIRS-G, ACE-27 позволяет равномерно их распределять на подгруппы по уровням коморбидности, с выявлением между ними статистически значимых различий в 5-летней ОВ. По результатам показателей  $\chi^2$  и  $\log \text{rank } p$  наиболее оптимальной шкалой оценки коморбидности у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше является шкала ACE-27.

3. С увеличением возраста у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше наблюдается увеличение количества больных с умеренным и тяжелым уровнем коморбидности при уменьшении больных с отсутствием коморбидности и легким уровнем коморбидности (по шкале ACE-27)

4. Уровень коморбидности целесообразно использовать у больных ОМЛ в возрасте 60 лет и старше в качестве прогностического фактора возможности достижения 5-летней ОВ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Горяинова, Н. В. Значение коморбидности для стратификации лечения острых миелоидных лейкозов у взрослых / Н. В. Горяинова // Медицинские науки Scientific Journal «ScienceRise». — 2015. — № 6/4 (11). — С. 68–72.
2. Савченко, В. Г. Программное лечение заболеваний системы крови / Под ред. В. Г. Савченко. — М.: Практика, 2012. — С. 289–342.
3. Arber, D. A. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia / D. A. Arber [et al.] // Blood. — 2016. — Vol. 127, № 20. — P. 2391–2405.
4. Charlson, M. E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. MacKenzie // J. Chronic Dis. — 1987. — Vol. 40, № 5. — P. 373–383.

5. Greenfield, S. The importance of coexistent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement: Comorbidity and outcomes after hip replacement / S. Greenfield [et al.] // *Med. Care*. 1993. — Vol. 31, № 2. — P. 141–154.
6. Imamura, K. Reliability of a comorbidity measure: the Index of co-existent disease (ICED) / K. Imamura [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* — 1997. — Vol. 50, № 9. — P. 1011–1016.
7. Piccirillo, J. F. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry / J. F. Piccirillo [et al.] // *JAMA*. — 2004. — Vol. 291, № 20. — P. 2441–2447.
8. Salvi, F. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients / F. Salvi. [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2008. — Vol. 56, № 10. — P. 1926–1931.
9. Sorror, M. L. Hematopoietic cell transplantation (HCT) — specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT / M. L. Sorror [et al.] // *Blood*. — 2005. — Vol. 106, № 8. — P. 2912–2919.
10. Vardiman, J. W. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes / J. W. Vardiman [et al.] // *Blood*. — 2009. — Vol. 114, № 5. — P. 937–951.
11. Wass, M. Value of Different Comorbidity Indices for Predicting Outcome in Patients with Acute Myeloid Leukemia / M. Wass [et al.] // *PLoS One*. — 2016. — Vol. 11, № 10. — P. 1–13.
12. Yancik, R. Perspectives on comorbidity and cancer in older patients: approaches to expand the knowledge base / R. Yancik [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — № 19. — P. 1147–1151.

© Семелев Вячеслав Николаевич (vsemelev@yandex.ru), Тыренко Вадим Витальевич (vadim\_tyrenko@mail.ru),  
 Юркин Александр Кимович (carotis1956@mail.ru), Никитин Владимир Юрьевич (vladimiryn@mail.ru),  
 Сухина Ирина Александровна (kinya2000@mail.ru), Волошин Сергей Владимирович (servolos@gmail.com),  
 Успенская Ольга Семеновна (o.uspenskaaya@mail.ru), Карягина Елена Викторовна (rosa07@yandex.ru).  
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова

# ХАРАКТЕРИСТИКА ТЯЖЕЛЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ МОЛОЖЕ 60 ЛЕТ И ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

## INFECTIOUS COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA YOUNGER 60 YEARS AND THEIR PREDICTION BY IMMUNITY INDICATORS

**V. Semelev**  
**V. Tyrenko**  
**A. Yurkin**  
**V. Nikitin**  
**I. Sukhina**  
**S. Voloshin**  
**O. Uspenskaya**  
**E. Karyagina**

*Summary.* The highest frequency of severe infectious complications in patients with acute myeloid leukemia (AML) younger than 60 years during the 5-year follow-up period was during the primary active phase of the disease, the induction and consolidation cycles and the relapse of the disease. At the same time, during the induction and consolidation, infectious complications were associated with damage of the lungs and bronchi, the mucous of oral cavity and gastro-intestinal tract; and a significant proportion of septic complications was invasive mycoses. The use of immunity indicators in the diagnostic model as a set of linear classification functions allows determining the risk group of the development of severe infectious complications in patients with AML younger than 60 years and It is a highly sensitive and informative method for predicting the development of complications before the next line of therapy or during the follow up.

*Keywords:* acute myeloid leukemia, immunity indicators, infectious complications, 5-years overall survival.

**Семелев Вячеслав Николаевич**

*К.м.н., доцент, Военно-медицинская академия  
им. С. М. Кирова  
vsemelev@yandex.ru*

**Тыренко Вадим Витальевич**

*Д.м.н., Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова  
vadim\_tyrenko@mail.ru*

**Юркин Александр Кимович**

*К.м.н., ассистент, Военно-медицинская академия  
им. С. М. Кирова  
carotis1956@mail.ru*

**Никитин Владимир Юрьевич**

*Д.м.н., Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова  
vladimiryn@mail.ru*

**Сухина Ирина Александровна**

*К.м.н., Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова  
kinya2000@mail.ru*

**Волошин Сергей Владимирович**

*К.м.н., Российский научно-исследовательский  
институт гематологии и трансфузиологии  
servolos@gmail.com*

**Успенская Ольга Семеновна**

*К.м.н., Ленинградская областная клиническая  
больница, г. Санкт-Петербург  
o.uspenskaya@mail.ru*

**Карягина Елена Викторовна**

*Городская больница № 15, г. Санкт-Петербург  
rosa07@yandex.ru*

*Аннотация.* Наибольшая частота тяжелых, инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) моложе 60 лет в период 5-летнего наблюдения обнаружена на этапах первично-активной фазы заболевания, во время проведения циклов индукционной и консолидирующей терапии, а также при возникновении рецидива лейкоза. При этом на этапах проведения индукции и консолидации инфекционные осложнения были связаны с поражением легких и бронхов, слизистых ротовой полости и желудочно-кишечного тракта, инвазивными микозами при значительной доле септических осложнений. Использование показателей иммунитета в диагностической модели в виде набора линейных классификационных функций позволяет выделить группу риска развития тяжелых инфекционных осложнений у больных ОМЛ в возрасте моложе 60 лет и является высокочувствительным информативным методом прогнозирования развития осложнений перед началом очередного терапевтического этапа или на этапах наблюдения.

*Ключевые слова:* острый миелоидный лейкоз, показатели иммунитета, инфекционные осложнения, 5-летняя общая выживаемость.

## Введение

**С**охранение высокой частоты инфекционных осложнений (ИО), несмотря на значительный прогресс в области их диагностики и проведения сопроводительной терапии, являются основной проблемой проведения противоопухолевой терапии у больных ОМЛ [1].

У больных ОМЛ инфекционные осложнения наиболее часто протекают с поражением дыхательных путей, кожи и мягких тканей, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и органов мочеполовой системы [12, 16]. Как правило, возникновение ИО обуславливают состояние врождённого иммунитета, а также специфического (приобретённого) иммунитета, опосредуемого Т- и В-лимфоцитами [11].

Наряду с этим период проведения индукционной терапии у больных с ОМЛ связан с риском развития инвазивных микозов (ИМ) [14]. По данным О.В. Шадривовой [9] ИМ развивается на фоне выраженных нарушений в иммунной системе, характеризующихся снижением абсолютного числа Т-хелперов, естественных киллеров, а также уменьшением числа В-лимфоцитов и угнетением продукции ключевых цитокинов иммунного ответа.

При возникновении инфекционного процесса у больных ОМЛ существует высокая вероятность генерализации и развития сепсиса, при котором формируется дисфункция иммунной системы, а нарушения иммунореактивности, которые можно характеризовать как комбинированный структурно-функциональный иммунодефицит [5, 8].

Общеизвестна роль гранулоцитов в развитии ИО у больных ОМЛ, но роль других компонентов иммунитета остается недостаточно изучена.

Несмотря на то, что тяжелые ИО являются одной из ведущих причин сохранения высокой летальности у больных ОМЛ, на сегодняшний день остаются недостаточно изучены вопросы прогнозирования развития данных осложнений на основании комплексного анализа показателей иммунитета.

## Цель исследования

Проанализировать частоту и структуру тяжелых инфекционных осложнений у больных ОМЛ моложе 60 лет на этапах верификации заболевания, терапии (индукции, консолидации, поддерживающей терапии) и 5-летнего наблюдения. Определить наиболее информативные показатели иммунитета для прогнозирования развития тяжелых ИО у больных ОМЛ моложе 60 лет.

## Материалы и методы

В исследование, состоящее из ретроспективного и проспективного анализа, было включено 216 больных с диагнозом ОМЛ моложе 60 лет. Ретроспективный анализ включал 80 больных ОМЛ наблюдавшихся с 2005 по 2009 г., а проспективный — 136 больных ОМЛ наблюдавшихся с 2010 по 2017 г.

Диагноз ОМЛ устанавливался в соответствии с критериями классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [10, 15].

Всем больным проводилась противоопухолевая терапия в стандартном режиме дозирования, включающая 1–2 цикла индукции, 2–3 цикла высокодозной консолидации. В качестве индукционного цикла использовали стандартный цикл по программе «7 + 3». Консолидация ремиссии проводилась циклами, содержащими цитарабин в «высоких» дозах (2–3 г/м<sup>2</sup>). При рецидиве использовали программы химиотерапии включающие цитарабин в «высоких» дозах, а также препараты, которые раньше не были включены в проводимую терапию. Поддерживающая терапия проводилась в варианте 6 циклов по протоколу «5 + 5» с интервалом между циклами 28 дней [7].

Диагностика и лечение ИО проводилось согласно Российским и Международным клиническим рекомендациям. Степень тяжести оценивалась в соответствии с критериями ВОЗ для конкретного ИО. В исследовании анализировались ИО тяжелой степени тяжести. Оценка ИО проводилась в течение цикла противоопухолевой терапии и после его завершения.

Для больных были определены следующие временные интервалы проведения исследований показателей иммунитета: перед началом 1-го цикла индукции — подгруппа А/И-1; перед началом 2-го цикла индукции — подгруппа И-2; перед началом цикла консолидации (однократно на выбор исследователя) — подгруппа К; перед началом цикла поддерживающей терапии (однократно на выбор исследователя) — подгруппа ПТ; на этапе наблюдения (однократно на выбор исследователя) — подгруппа Н; при рецидиве перед началом цикла терапии — подгруппа Р.

Количественный состав субпопуляций лимфоцитов определяли на проточном цитометре Cytomics FC500 («Beckman Coulter», США) с применением комбинаций прямых моноклональных антител и изотипических контролей той же фирмы. Определение сывороточных иммуноглобулинов классов М, G и А проводили по методу Манчини [13]. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) исследовали по методу Ю.А. Гри-

Таблица 1. Характеристика тяжелых ИО у больных ОМЛ моложе 60 лет на этапах 5-летнего наблюдения

Локализация ИО	Количество больных на этапах 5-летнего наблюдения													
	ГК (n=100)		А / И-1 (n=216)		И-2 (n=200)		К (n=177)		ПТ (n=130)		Н (n=84)		Р (n=56)	
	1	2	3	4	5	6	7	%	абс.	%	абс.	%	абс.	
Всего	11,0	11	48,2	104	46,0	92	35,6	63	23,9	31	15,5	13	44,6	20
<p>р &lt; 0,001 (1-2; 1-3; 1-4; 1-7; 2-5; 2-6; 3-5; 3-6; 6-7)                      р &lt; 0,01 (4-6; 5-7); р &lt; 0,05 (1-5; 2-4; 4-5)</p>														
Кожа, мягкие ткани	18,2	2	5,8	6	7,6	7	6,3	4	12,9	4	15,4	2	8,0	2
Ротовая полость	0,0	-	20,2	21	19,6	18	23,8	15	16,1	5	7,7	1	8,0	2
Легкие / бронхи	27,3	3	25,0	26	19,6	18	15,9	10	25,8	8	30,7	4	28,0	7
ЖКТ	0,0	-	7,7	8	6,5	6	9,5	6	3,2	1	0,0	-	12,0	3
Мочеполовая системы	18,2	2	4,8	5	4,3	4	4,8	3	6,5	2	7,7	1	4,0	1
П/ректальная клетчатка	0,0	-	5,8	6	7,6	7	6,3	4	12,9	4	7,7	1	4,0	1
ЛОР-органы	27,2	3	3,8	4	3,3	3	3,2	2	9,7	3	23,1	3	12,0	3
Инвазивный микоз легких	0,0	-	10,6	11	13,0	12	11,1	7	3,2	1	0,0	-	12,0	3
Инвазивный микоз ЦНС	0,0	-	1,0	1	0,0	-	0,0	-	0,0	-	0,0	-	0,0	-
Инвазивный микоз ППН	0,0	-	0,0	-	1,1	1	0,0	-	0,0	-	0,0	-	0,0	-
Сепсис	0,0	-	3,8	4	3,3	3	4,8	3	0,0	-	0,0	-	4,0	1
Септический шок	0,0	-	2,9	3	4,3	4	6,3	4	0,0	-	0,0	-	4,0	1
Вирусное поражение	9,1	1	8,6	9	9,8	9	8,0	5	9,7	3,0	7,7	1	4,0	1
<p><b>Примечание:</b> р — для <math>\chi^2</math> с поправкой Йетса на непрерывность; П/ректальная клетчатка — параректальная клетчатка; ЦНС — центральная нервная система; ППН — придаточные пазухи носа.</p>														

невича и А.Н. Алферова [4]. Сывороточный уровень цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ) исследовали с использованием иммуноферментных тест-систем («Цитокин», «Протеиновый контур», Россия) согласно инструкции производителя. Оценку функционального состояния Т-лимфоцитов проводили по результатам реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с Т-клеточными митогенами, в качестве которых использовали фитогемагглютинин (ФГА) и конканавалином А (Кон А) по методике Дж. Бендиксен и соавт. [2] в модификации В.Г. Морозова и В.Х. Хавинсона [6]. Определение параметров фагоцитарной способности нейтрофилов крови по методу Н.В. Васильева и соавт. [3] в модификации В.Г. Морозова и В.Х. Хавинсона [6].

Группа контроля (ГК), была сформирована при профилактических осмотрах на базе поликлиники Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и включала 100 человек моложе 60 лет.

Для определения наиболее значимых показателей иммунитета использовался дискриминантный анализ Фишера с использованием пошагового метода. Количество заданных шагов соответствовало количеству исследуемых показателей иммунитета. Оценка значимости частот распределения изучаемых признаков в группах проводилась с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность.

### Результаты и их обсуждение

У больных ОМЛ моложе 60 лет наибольшая частота тяжелых ИО обнаружена на этапах первичной атаки заболевания (48,2%), проведения циклов индукции (46%) и консолидации (35,6%), а также при рецидиве заболевания (44,6%) с тенденцией к снижению на этапах проведения поддерживающей терапии (23,9%) и достижением уровня ГК (11,0%) на этапах наблюдения (15,5%). При этом на этапах проведения индукции и консоли-

Таблица 2. Результаты дискриминантного анализа показателей иммунитета модели «ИО — без ИО» у больных ОМЛ моложе 60 лет

Показатели	Частная $\lambda$	F — критерий Фишера	p — критерий
Количество лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,383528	88,4055	< 0,0001
T-хелперы/индукторы ( $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ ), $\times 10^9/\text{л}$	0,411787	78,5641	< 0,0001
NK-клетки, экспрессирующие маркер активации HLA-DR, ( $\text{CD56}^+\text{HLA-DR}^+$ ),%	0,45899	64,8282	< 0,0001
T-лимфоциты, экспрессирующие маркеры NK-клеток (T-NK-клетки), ( $\text{CD3}^+\text{CD56}^+$ ),%	0,498215	55,3942	< 0,0001
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	0,51653	51,4797	< 0,0001
Регуляторные T-клетки ( $\text{CD4}^+\text{CD25}^{\text{bright}}\text{CD45}^+$ ),%	0,552145	44,6115	< 0,0001
ИЛ-2, пг/мл	0,553796	44,3146	< 0,0001
$\gamma\delta$ -T-клетки ( $\text{CD3}^+\text{TCR}\gamma\delta^+\text{TCR}\alpha\beta^-$ ),%	0,557867	43,5898	< 0,0001
Ig G, г/л	0,623137	33,2631	< 0,0001
NK-клетки, экспрессирующие $\alpha$ -цепь антигена CD8 ( $\text{CD3}^-\text{CD8}^+$ ),%	0,695841	24,041	< 0,0001
B-лимфоциты ( $\text{CD19}^+$ ),%	0,710604	22,399	< 0,0001
ЦИК, отн. ед.	0,711904	22,2576	< 0,0001
Активированные T-лимфоциты, экспрессирующие $\alpha$	0,771651	16,2758	0,0002
Активированные B-лимфоциты ( $\text{CD3}^-\text{CD25}^+$ ), $\times 10^9/\text{л}$	0,840704	10,4213	0,002

Таблица 3. Характеристика ЛКФ показателей иммунитета модели «ИО — без ИО» у больных ОМЛ у больных ОМЛ моложе 60 лет

Показатели	Код переменной	ЛКФ	
		ЛКФ (ИО)	ЛКФ (без ИО)
Количество лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	X 1	1041,10	786,48
T-хелперы/индукторы ( $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ ), $\times 10^9/\text{л}$	X 2	-2478,39	-1849,06
NK-клетки, экспрессирующие маркер активации HLA-DR, ( $\text{CD56}^+\text{HLA-DR}^+$ ),%	X 3	-1237,99	-938,41
T-лимфоциты, экспрессирующие маркеры NK-клеток (T-NK-клетки), ( $\text{CD3}^+\text{CD56}^+$ ),%	X 4	23,74	18,41
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	X 5	91,45	69,63
Регуляторные T-клетки ( $\text{CD4}^+\text{CD25}^{\text{bright}}\text{CD45}^+$ ),%	X 6	151,88	119,60
ИЛ-2, пг/мл	X 7	14,39	10,79
$\gamma\delta$ -T-клетки ( $\text{CD3}^+\text{TCR}\gamma\delta^+\text{TCR}\alpha\beta^-$ ),%	X 8	7,45	5,70
Ig G, г/л	X 9	6,66	5,15
NK-клетки, экспрессирующие $\alpha$ -цепь антигена CD8 ( $\text{CD3}^-\text{CD8}^+$ ),%	X 10	82,65	61,52
B-лимфоциты ( $\text{CD19}^+$ ),%	X 11	12,32	8,14
ЦИК, отн. ед.	X 12	3,21	2,50
Активированные T-лимфоциты, экспрессирующие $\alpha$	X 13	337,91	239,08
Активированные B-лимфоциты ( $\text{CD3}^-\text{CD25}^+$ ), $\times 10^9/\text{л}$	X 14	0,76	0,54
Константа		-1058,22	-611,12

дации тяжелые ИО были связаны с поражением легких и бронхов, ротовой полости и ИМ при значительной доле септических осложнений, а на этапах проведения поддерживающей терапии и наблюдения отмечалось снижение частоты ИМ и септических осложнений с преобладаем тяжелых ИО связанных с поражением легких

и бронхов, мочеполовой системы, кожи и мягких тканей и ЛОР — органов (табл. 1).

С целью определения наиболее информативных показателей иммунной системы, которые можно использовать для определения группы риска развития тяжелых

Таблица 4. Характеристика показателей иммунитета, являющихся значимыми параметрами дискриминантной модели «ИО — без ИО» у больных ОМЛ моложе 60 лет

Показатели	ГК (n=10)	Больные с ИО (n=85)	Больные без ИО (n=78)	p — уровень
	1	2	3	
Количество лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	2,41	1,3	1,6	$p < 0,01$ (1–3); $p < 0,001$ (1–2; 2–3)
	1,7  2,6	1,1  1,4	1,4  2,0	
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , $\times 10^9/\text{л}$	0,83	0,43	0,57	$p < 0,01$ (1–2); $p < 0,001$ (1–3; 2–3)
	0,65  0,87	0,38  0,58	0,51  0,72	
CD56 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> , %	4,6	4,1	3,2	$p < 0,01$ (1–2; 1–3; 2–3)
	3,0  5,4	3,6  5,2	2,3  4,4	
CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %	5,2	7,6	6,5	$p < 0,001$ (1–2; 1–3; 2–3)
	4,0  6,9	5,6  8,3	4,6  7,2	
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	2,7	33,5	26,2	$p < 0,001$ (1–2; 1–3); $p < 0,01$ (2–3)
	1,5  6,5	24,0  58,0	21,8  42,2	
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>bright</sup> CD45 <sup>+</sup> , %	3,5	7,5	5,6	$p < 0,01$ (1–2); $p < 0,05$ (1–3; 2–3)
	3,2  4,1	5,4  8,2	4,8  6,2	
ИЛ-2, пг/мл	8,5	48,2	36,5	$p < 0,001$ (1–2; 1–3); $p < 0,01$ (2–3)
	1,5  9,5	27,5  59,9	21,2  43,7	
CD3 <sup>+</sup> TCR $\gamma\delta$ <sup>+</sup> TCR $\alpha\beta$ <sup>-</sup> , %	3,8	3,2	2,3	$p < 0,05$ (1–2); $p < 0,01$ (1–3; 2–3)
	2,7  5,3	2,9  4,2	2,0  3,6	
IgG, г/л	12,2	15,2	13,8	$p < 0,01$ (1–2; 1–3); $p < 0,05$ (2–3)
	10,3–13,2	13,9  16,5	11,9  16,5	
CD3 <sup>-</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	4,7	3,8	2,7	$p < 0,01$ (1–2; 1–3; 2–3)
	4,5  5,1	3,2  4,3	2,1  3,2	
CD19 <sup>+</sup> , %	14,5	3,5	5,4	$p < 0,01$ (1–2; 1–3; 2–3)
	11,2–16,4	1,9  3,9	3,1  6,5	
ЦИК, отн. ед.	47,5	71,0	58,5	$p < 0,001$ (1–3; 2–3); $p < 0,01$ (1–2)
	34,0  57,0	25,0  75,0	36,5  77,0	
CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> , $\times 10^9/\text{л}$	0,23	0,26	0,19	$p < 0,05$ (1–2); $p < 0,01$ (1–3; 2–3)
	0,19  0,24	0,21  0,29	0,15  0,21	
CD3 <sup>-</sup> CD25 <sup>+</sup> , $\times 10^9/\text{л}$	0,05	0,04	0,06	$p < 0,001$ (1–2); $p < 0,01$ (1–3; 2–3)
	0,04–0,06	0,03–0,05	0,05–0,07	

ИО у больных ОМЛ моложе 60 лет, был проведен линейный дискриминантный анализ Фишера путем вычисления линейных классификационных функций (ЛКФ).

Все больные ОМЛ моложе 60 лет были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили больные, у которых в процессе лечения и обследования были диагностированы тяжелые ИО — подгруппа «ИО» (n = 85). Вторую подгруппу составляли больные, у которых в процессе наблюдения не развивались тяжелые ИО — подгруппа «без ИО» (n = 78).

Наиболее значимые параметры дискриминантной модели «ИО — без ИО» у больных ОМЛ моложе 60 лет

расположенные в порядке убывания наибольшего вклада представлены в таблице 2.

Значения коэффициентов и константы линейных дискриминантных функций представлены в таблице 3.

Полученное уравнение ЛКФ для показателей иммунитета модели «ИО — без ИО» у больных ОМЛ моложе 60 лет имело следующий вид:

$$\text{ЛКФ (ИО)} = -1058,22 + 1041,10 \times X_1 - 2478,39 \times X_2 - 1237,99 \times X_3 + 23,74 \times X_4 + 91,45 \times X_5 + 151,88 \times X_6 + 14,39 \times X_7 + 7,45 \times X_8 + 6,66 \times X_9 + 82,65 \times X_{10} + 12,32 \times X_{11} + 3,21 \times X_{12} + 337,91 \times X_{13} + 0,76 \times X_{14};$$

Таблица 5. Классификация больных ОМЛ моложе 60 лет по признаку «ИО — без ИО» в зависимости от расчета ЛКФ и результатов исхода после завершения наблюдения

Подгруппы после завершения наблюдения	Подгруппы, сформированные на основании расчета ЛКФ до начала наблюдения		Всего абс.
	отнесены к подгруппе «ИО»	отнесены к подгруппе «без — ИО»	
Есть ИО	37	6	43
Без ИО	5	32	37
Всего:	42	38	80

ЛКФ (без ИО) =  $-611,12 + 786,48 \times X_1 - 1849,06 \times X_2 - 938,41 \times X_3 + 18,41 \times X_4 + 69,63 \times X_5 + 119,60 \times X_6 + 10,79 \times X_7 + 5,70 \times X_8 + 5,15 \times X_9 + 61,52 \times X_{10}$ .

При анализе матрицы установлено, что процент правильных классификаций объектов составил 91,0%, что свидетельствовало о хорошей разделительной способности данной модели. Подставив в каждое уравнение значение кодов переменной, то есть фактические результаты показателей больного, можно рассчитать ЛКФ, после чего больной может быть распределен в группу по наибольшему значению.

Больные ОМЛ моложе 60 лет будут относиться к группе риска развития ИО при ЛКФ (ИО) > ЛКФ (без ИО), а при ЛКФ (без ИО) > ЛКФ (ИО) будут относиться к группе больных с низким риском возникновения тяжелых ИО.

При анализе показателей иммунитета, являющихся значимыми параметрами дискриминантной модели «ИО — без ИО» у больных ОМЛ моложе 60 лет было установлено, что у больных с тяжелыми ИО по сравнению с больными без тяжелых ИО наблюдалось статистически значимое снижение абсолютного количества лимфоцитов на 18,8%, CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> на 24,6%, CD3<sup>-</sup> CD25<sup>+</sup> на 33,3% и относительного количества CD19<sup>+</sup> на 35,2%, при повышении относительного количества CD56<sup>+</sup> HLA- DR<sup>+</sup> на 28,1%, CD3<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup> на 16,9%, CD4<sup>+</sup> CD25<sup>bright</sup> CD45<sup>+</sup> на 33,9%, CD3<sup>+</sup> TCRγδ<sup>+</sup> TCRαβ<sup>-</sup> (%) на 39,1%, CD3<sup>-</sup> CD8<sup>+</sup> на 40,7% и абсолютно количества CD3<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> на 36,8%, а также содержания ФНО-α на 27,9%, ИЛ-2 на 32,1%, Ig G на 10,1%, ЦИК на 21,4% (табл. 4).

В то же время у больных ОМЛ моложе 60 лет с тяжелыми ИО по сравнению с ГК наблюдалось статистически значимое снижение абсолютного количества лимфоцитов на 45,8%, CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> на 48,2%, CD3<sup>-</sup> CD25<sup>+</sup> на 20,0% и относительного количества CD56<sup>+</sup> HLA- DR<sup>+</sup> на 10,9%, CD3<sup>+</sup> TCRγδ<sup>+</sup> TCRαβ<sup>-</sup> на 15,8%, CD3<sup>-</sup> CD8<sup>+</sup> на 19,1%, CD19<sup>+</sup> в 4,1 раза и при повышении относительного количества CD3<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup> на 46,2%, CD4<sup>+</sup> CD25<sup>bright</sup> CD45<sup>+</sup> в 2,1 раза и абсолютно количества CD3<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> на 13,0%, а также

содержания ФНО-α в 12,4 раза, содержания ИЛ-2 в 5,7 раза, Ig G на 24,6%, ЦИК в 1,5 раза (табл. 4).

На основании расчета ЛКФ по результатам значений наиболее информативных показателей иммунитета, определенных в результате дискриминантного анализа, предложен способ прогнозирования развития тяжелых ИО у больных ОМЛ в возрасте моложе 60 лет перед началом очередного этапа терапии или на этапах наблюдения. Данный способ был апробирован на 80 больных ОМЛ того же возраста.

Результаты классификации исходов по признаку «ИО — без ИО», сформированные в зависимости от расчета ЛКФ по данным обучающей выборки и их сравнение с классификацией, наблюдавшейся в опытной группе после завершения наблюдения представлены в таблице 5.

Из таблицы следует, что в подгруппе больных ОМЛ, с развившимися тяжелыми ИО, предлагаемая модель обеспечивает совпадение прогнозируемого исхода с реальным результатом в 86,0% случаев (совпадение частоты возникновения тяжелых ИО у 37 из 43 больных), а в подгруппе больных, у которых не наблюдалось развитие тяжелых ИО, совпадение прогнозируемого исхода с реальными результатами составило 86,5% (совпадение результатов у 32 из 37 больных).

Проведенный анализ показывает, что полученные математические модели прогноза тяжелых ИО у больных ОМЛ моложе 60 лет обладают достаточной чувствительностью (86,0%), специфичностью (86,5%) и диагностической эффективностью (86,3%) с допустимой долей ложноотрицательных (14,0%) и ложноположительных ответов (13,5%).

## Выводы

1. У больных ОМЛ моложе 60 лет наибольшая частота тяжелых ИО обнаружена на этапах первичной атаки заболевания и проведения индукции и консолидации, а также при рецидиве заболевания с тенденцией к снижению на этапах проведения поддерживающей терапии и до-

стижением уровню ГК на этапах наблюдения. При этом на этапах проведения индукции и консолидации тяжелые ИО были связаны с поражением легких и бронхов, ротовой полости и ИМ при значительной доле септических осложнений, а на этапах проведения поддерживающей терапии и наблюдения отмечалось снижение частоты ИМ и септических осложнений с преобладаем тяжелых ИО связанных с поражением легких и бронхов, мочеполовой системы, кожи и мягких тканей и ЛОР-органов;

2. Прогностическими факторами развития тяжелых ИО у больные ОМЛ моложе 60 лет, полученные входе дискриминантного анализа, являются снижение показате-

телей абсолютного количества лимфоцитов, CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> (x 10<sup>9</sup>/л), CD19<sup>+</sup> (%), CD3<sup>-</sup> CD25<sup>+</sup> (x 10<sup>9</sup>/л) и повышение показателей CD56<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup> (%), CD3<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup> (%), ФНО-α, CD4<sup>+</sup> CD25<sup>brigh</sup> CD45<sup>+</sup> (%), ИЛ-2, CD3<sup>+</sup> TCRγδ<sup>+</sup> TCRαβ<sup>-</sup> (%), Ig G, CD3<sup>-</sup> CD8<sup>+</sup> (%), ЦИК, CD3<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> (x 10<sup>9</sup>/л).

3. Применение показателей иммунитета в диагностической модели в виде набора ЛКФ позволяет определить группу риска развития тяжелых ИО у больных ОМЛ в возрасте моложе 60 лет и является высокочувствительным информативным способом прогнозирования развития этих осложнений перед началом очередного этапа терапии или на этапах наблюдения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев, Б. В. Восстановление лимфоцитов периферической крови у пациентов с гематологическими заболеваниями после аллогенной неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Б. В. Афанасьев, В. Н. Вавилов, А. Р. Цандер // Терапевтический архив. — 2007. — № 7. — С. 44–47.
2. Бендиксен, Дж. Ингибция миграции человеческих лимфоцитов / Дж. Бендиксен., К. Бенацен, Ж. Е. Клаузен и соавт. // Лимфоциты: выделение, фракционирование и характеристика: Пер. с англ. — М., 1980. — С. 264–276.
3. Васильев, С. А. Протокол диагностики и лечения острого ДВС-синдрома Текст. / С. А. Васильев, А. И. Воробьев, В. М. Городецкий // Проблемы гематологии и переливания крови. — 1999. — № 3. — С. 40–43.
4. Гриневич, Ю. А. Определение иммунных компонентов в крови онкологических больных / Ю. А. Гриневич, А. Н. Алферов // Лабораторное дело. — 1981. — № 8. — С. 493–496.
5. Козлов, В. К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса / В. К. Козлов // Общая реаниматология. — 2005. — Т. 1, № 4. — С. 65–76.
6. Морозов, В. Г. Методические рекомендации по проведению иммунологических исследований: Методы оценки Т- и В-систем иммунитета / В. Г. Морозов, В. Х. Хавинсон. — Л., Воен.-мед. акад. — 1980. — 43 с.
7. Савченко, В. Г. Программное лечение заболеваний системы крови / Под ред. В. Г. Савченко. — М.: Практика, 2012. — С. 289–342.
8. Семелев, В. Н. Исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных острым миелоидным лейкозом с сепсисом / В. Н. Семелев, В. В. Тыренко, В. Ю. Никитин, А. К. Юркин, И. А. Сухина, Л. А. Тараканова // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2015. — № 3 (55). — С. 43–46.
9. Шадринова, О. В. Клинический мониторинг инфекционных осложнений у больных гемобластозами на фоне программной химиотерапии: дисс. ... канд. мед. наук: 03.02.12, 14.03.09 / Шадринова Ольга Витальевна. — СПб., 2014. — 126с.
10. Arber, D. A. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia / D. A. Arber [et al.] // Blood. — 2016. — Vol. 127, № 20. — P. 2391–2405.
11. Casadevall, A. Host-pathogen interactions: redefining the basic concepts of virulence and pathogenicity / A. Casadevall, L. A. Pirofski // Infect. Immun. — 1999. — Vol. 67, № 8. — P. 3703–3713.
12. Gupta, A. Infections in acute myeloid leukemia: an analysis of 382 febrile episodes. / A. Gupta, M. Singh, H. Singh et al. // Med. Oncol. — 2010. — Vol. 27, № 4. — P. 1037–1045.
13. Mancini, G. Immunochemical quantitation of antigens by simple radial immunodiffusion / G. Mancini, A. Carbonasa, J. Heremans // Immunochemistry. — 1965. — № 61. — P. 235–264.
14. Pagano, L. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study / L. Pagano, M. Caira, A. Candoni et al. // Haematologica. — 2010 — Vol. 95, № 4. — P. 644–650.
15. Vardiman, J. W. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes / J. W. Vardiman [et al.] // Blood. — 2009. — Vol. 114, № 5. — P. 937–951.
16. Sharma, A. Febrile neutropenia in haematological malignancies / A. Sharma, N. Lokeshwar // J. Postgrad. Med. — 2005. — Vol. 51, Suppl 1. — P. 42–48.

© Семелев Вячеслав Николаевич (vsemelev@yandex.ru), Тыренко Вадим Витальевич (vadim\_tyrenko@mail.ru), Юркин Александр Кимович (carotis1956@mail.ru), Никитин Владимир Юрьевич (vladimiryn@mail.ru), Сухина Ирина Александровна (kinya2000@mail.ru), Волошин Сергей Владимирович (servolos@gmail.com), Успенская Ольга Семеновна (o.uspenskaya@mail.ru), Карягина Елена Викторовна (rosa07@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

# СВОЕВРЕМЕННАЯ АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ — ФАКТОР СНИЖЕНИЯ ИНВАЛИДНОСТИ ПРИ ЭКССУДАТИВНОЙ И ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ФОРМАХ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

## TIMELY ANTIANGIOGENIC THERAPY — FACTOR TO REDUCE DISABILITY DURING EXUDATIVE AND HEMORRHAGIC FORMS OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

**K. Umarova  
T. Tlupova  
A. Medov  
E. Irugova  
D. Teuvazhukova**

*Summary.* An important breakthrough in the treatment of a number of eye diseases was the use of drugs that block angiogenesis. Currently, several drugs have been developed and used that can block vascular endothelial growth factor (vascular endothelial growth factor — VEGF) at different stages. The anti-VEGF drug “Eylea” used by us allowed to preserve and improve visual functions in patients with exudative and hemorrhagic forms of age-related macular degeneration, to reduce the duration of hospital stay, to improve subjective feelings during treatment. All this reduces the risks of disability of the population, especially in the older age group.

*Keywords:* neoangiogenesis inhibitors, Central Chorio-retinal dystrophy, primary disability.

**Умарова Хадиджат Эдуардовна**

К.м.н., Главное бюро медико-социальной экспертизы  
по Кабардино-Балкарской Республике  
umarova70@yandex.ru

**Тлупова Тамара Гумаровна**

К.м.н., доцент, Кабардино-Балкарский  
государственный университет им. Х. М. Бербекова  
ttlupova@gmail.com

**Мидов Артем Заурбекович**

Кабардино-Балкарский государственный университет  
им. Х. М. Бербекова

**Иругова Эльмира Залимхановна**

Кабардино-Балкарский государственный университет  
им. Х. М. Бербекова

**Теуважукова Диана А.**

Кабардино-Балкарский государственный университет  
им. Х. М. Бербекова

*Аннотация.* Важным прорывом в лечении целого ряда глазных заболеваний явилось применение лекарств, блокирующих ангиогенез. В настоящее время разработаны и применяются несколько препаратов, способные блокировать сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor — VEGF) на разных этапах. Использованный нами анти-VEGF- препарат «Эйлеа» позволил сохранить и улучшить зрительные функции у больных с экссудативной и геморрагической формами возрастной макулярной дегенерации, сократить длительность пребывания больного в стационаре, улучшить субъективные ощущения при лечении. Все это снижает риски инвалидизации населения, особенно в старшей возрастной группе.

*Ключевые слова:* ингибиторы неоангиогенеза, центральная хорио-ретикулярная дистрофия, первичная инвалидность.

**В**озрастная макулярная дегенерация сетчатки относится к распространённым заболеваниям. Данная патология часто становится причиной потери трудоспособности и инвалидности. Она широко распространена в странах Америки, Азии и Европы [1, 2]. К сожалению, заболевание часто диагностируется на поздних этапах. В этих случаях приходится прибегать к хирургическому лечению. Однако при своевременном терапевтическом лечении, при выполнении профилактических мер существует возможность избежать оперативного вмешательства и таких грозных осложнений, как потеря предметного зрения и полной или практической слепоты.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из частых причин слепоты и слабовидения у лиц старшей возрастной группы. Этим хроническим дегенеративным заболеванием чаще всего страдают люди после 50 лет. По данным Всемирной Организации Здравоохранения распространённость этой патологии по обращаемости в мире равна 300 на 100 тыс. населения. В странах с развитой экономикой ВМД занимает третье место в структуре глазной патологии после глаукомы и диабетической ретинопатии. Потерю центрального зрения вследствие макулярной дегенерации среди жителей Соединённых Штатов Америки имеют 10% лиц в возрасте от 65 до 75 лет и 30% старше 75 лет. Практическая слепота и потеря предмет-

ного зрения встречается у 1,7% всего населения старше 50 лет и около 18% населения старше 85 лет. В Российской Федерации заболеваемость ВМД составляет 15 на 1000 населения.

Прогрессирующее ухудшение центрального зрения и необратимые поражения макулярной зоны — главные проявления макулярной дегенерации. Примерно в 60% случаев поражаются оба глаза. Несмотря на то, что, как правило, при ВМД имеет место двустороннее поражение, патологические процессы более выражены и быстрее развиваются на одном глазу, а на втором глазу ВМД может начать развиваться через 5–8 лет. Сложность заключается с тем, что пациент не сразу замечает проблемы со зрением, не обращается к окулисту, на начальном этапе всю зрительную нагрузку на себя берет лучше видящий глаз.

Макула — это центральная зона сетчатки, состоящая из специальных клеток, расположенных в несколько слоев. Фоторецепторы расположены над слоем клеток пигментного эпителия сетчатки, а ниже — тонкая мембрана Бруха, которая отделяет верхние слои от сети кровеносных сосудов (хориокапилляров). Эти микрососуды обеспечивают макулярную зону кислородом и питательными веществами. По мере старения глаза образуются так называемые «друзы». По мере накопления продуктами обмена клеток образуются желтоватые утолщения под пигментным эпителием сетчатки. Наличие множества мелких друз или одного (или нескольких) крупных друз считается первым признаком ранней стадии «сухой» формы ВМД. «Сухая» (неэкссудативная) форма наиболее часто встречается (примерно в 90% случаев).

По мере накопления друзы могут вызывать воспаление, провоцируя появление эндотелиального фактора роста сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor — VEGF) [3, 4] — белка, который способствует росту новых кровеносных сосудов в глазу. Начинается разрастание новых патологических кровеносных сосудов, этот процесс называется ангиогенезом. Новые кровеносные сосуды прорастают через мембрану Бруха. Так как новообразованные сосуды по природе своей патологические, плазма крови и даже кровь проходят через их стенки и попадают в слои макулы. С этого момента ВМД начинает прогрессировать, переходя в другую, более агрессивную форму — «влажную», формируется кистозный отек сетчатки. Жидкость накапливается между мембраной Бруха и слоем фоторецепторов. Этот процесс необходимо остановить! Часто возникающие кровоизлияния будут приводить к отслойке сетчатки. Данное патологическое состояние закончится образованием рубцово-атрофической ткани, что и является главной причиной безвозвратной потери зрения.

«Влажная» (экссудативная) форма встречается значительно реже «сухой» (приблизительно в одном-двух слу-

чаях из 10), однако является более опасной — происходит стремительное прогрессирование и зрение ухудшается очень быстро. Симптомами «влажной» формы ВМД является резкое снижение остроты зрения, искривление строчек при чтении, выпадение отдельных букв, искажение предметов (метаморфопсии), появление темного пятна перед глазом (скотома).

До недавнего времени существовал лишь один метод лечения экссудативной формы макулярной дегенерации — лазерная коагуляция сетчатки. Но этот способ был лишь временной мерой, не позволял устранить причину появления патологических сосудов. Количество больных со стойкой утратой способности видеть увеличивалось, росло число инвалидов по зрению.

В начале 2000-х годов появилось понятие «прицельная терапия», позволяющая более эффективно лечить и воздействовать на патологические процессы в сетчатке. Это метод основан на воздействии специальными веществами именно на белок VEGF. В настоящее время так называемая анти-VEGF терапия полностью изменила подходы к лечению макулярной дегенерации, позволяет сохранить зрение пациентам, поддержать качество жизни миллионов людей во всем мире. Анти-VEGF терапия может не только уменьшить прогрессирование ВМД, но в некоторых случаях даже позволяет улучшить зрение. Только своевременное лечение эффективно. Положительный результат можно получить только в тех случаях, когда лечение проведено до образования рубцовой ткани и до необратимой потери зрения. Количество инвалидов по зрению значительно уменьшается.

Данная методика имеет явные преимущества. Процедура введения препарата занимает лишь несколько минут и не вызывает никаких болевых ощущений. По мере того, как анти-VEGF препарат проникает в ткани макулы, он снижает уровень активности белка, в результате останавливается рост патологических кровеносных сосудов, после чего эти сосуды начинают распадаться и регрессировать, а при постоянном лечении аномальная жидкость также рассасывается. Контроль ангиогенеза и отечности макулы стабилизирует зрительные функции, предотвращает дальнейшее поражение ткани центральной зоны сетчатки. По данным клинических исследований, около 30% пациентов, получающих анти-VEGF терапию, отмечают восстановление зрения, уменьшение скотом, повышение четкости.

Первым препаратом для анти-VEGF терапии возрастной макулярной дегенерации в виде интравитреальных инъекций был ЛУЦЕНТИС (Lucentis) [5]. В июне 2006 года он был утвержден американским агентством по контролю за лекарственными средствами (FDA) как уникальное средство для лечения возрастной макулярной дегенера-

Таблица. Сравнительная характеристика изменения остроты зрения с коррекцией у больных ВМД при проведении общепринятой и анти-VEGF терапии.

Острота зрения до лечения	Острота зрения после лечения	
	Группа А	Группа В
0,005–0,01	0,01±0,001	0,06±0,001
0,02–0,04	0,04±0,001	0,1±0,002
0,05–0,08	0,09–0,1±0,002	0,3±0,001
0,09–0,1	0,1±0,001	0,6±0,002
0,1–0,2	0,2–0,3±0,002	0,8±0,001

ции, а в 2008 году был зарегистрирован и в России. ЛУЦЕНТИС совершил настоящую революцию в лечении ВМД и стал «золотым стандартом». В ноябре 2011 года в США был одобрен для лечения влажной формы возрастной макулярной дегенерации сетчатки новый препарат ЭЙЛЕА (Eylea). С марта 2016 года препарат зарегистрирован в России и начал применяться на территории нашей страны [6].

ЭЙЛЕА — препарат, содержащий активное вещество — афлиберцепт, молекулы которого действуют как «ловушка», срачиваясь с молекулами не только эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), а также плацентарного фактора роста (PIFG). ЭЙЛЕА характеризуется более продолжительным внутриглазным действием, что позволяет проводить инъекции реже. Кроме того, этот препарат может применяться не только при «влажной» форме возрастной макулярной дегенерации, но и в случаях ухудшения зрения, вызванного диабетическим макулярным отеком и макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки, геморрагических формах ВМД.

### Цель исследования

Установить, что одним из важных факторов снижения инвалидности при экссудативной и геморрагической формах возрастной макулярной дегенерации является своевременное применение препаратов-ингибиторов неоангиогенеза.

### Материал и методы

Материалом для исследования являлись больные с экссудативной и геморрагической формами возрастной макулярной дегенерации, находившиеся на стационарном лечении в отделении микрохирургии глаза Республиканской Клинической больницы г. Нальчика Кабардино-Балкарской Республики. Было сформировано 2 группы по 50 человек каждая в возрасте 44–75 лет (средне 52,5±19,7), женщин – 72 человека (72%), мужчин – 28 (28%). В группу А входили больные, которым проводилось лечение ВМД по стандарту оказания медицинской помощи по общепринятым методикам с применением лекарственных препаратов. Они получали курсы невро-, ангио-, ре-

тинопротекторной, дегидратационной, рассасывающей терапии. Длительность курса лечения составляла 10 дней.

В группу В были объединены пациенты, которым было проведено интравитреальное введение препарата «Эйлеа». Курс лечения составили инъекции: 1 раз в месяц в течение 3-х месяцев, с последующим интравитреальным введением «Эйлеа» 1 раз в 2 месяца (всего 5 процедур). Длительность пребывания в стационаре каждый раз — от 3 до 4 дней.

Всем больным было проведено обычное офтальмологическое обследование, которое включало визометрию, рефрактометрию, компьютерную периметрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, офтальмокогерентную томографию. Главным условием для отбора был показатель остроты зрения: у всех отобранных больных острота зрения с коррекцией лучшего глаза должна была быть не более 0,2. Внутриглазное давление у всех соответствовало норме. Кистозный и геморрагический отек был подтвержден после офтальмоскопии данными офтальмокогерентной томографии.

Так как для определения группы инвалидности приоритетными являются показатели остроты зрения с коррекцией и периметрические данные, они и были взяты за основу в нашем исследовании.

### Результаты и обсуждение

Среди больных группы А, имевших крайне низкую остроту зрения (0,005–0,01) до лечения, повышение остроты зрения отметило очень малое число пациентов. Их острота зрения значительно не улучшилась. В то время как в группе В в среднем острота зрения повысилась до 0,06. Те пациенты, острота зрения которых до лечения составляла 0,02–0,04 в группе А также не получили значительной положительной динамики, их острота зрения составила в среднем после лечения 0,04. А в группе В этот показатель повысился до 0,1.

При остроте зрения 0,05–0,08 в группе А получен результат улучшения данного показателя до 0,1, а в группе

В до 0,3. Если острота зрения была 0,09–0,1 в группе А данная функция особенного повышения не получила после проведения консервативной терапии. Хочется отметить при этом значительный положительный эффект в группе В: этот показатель повысился до 0,6.

Также значительное улучшение остроты зрения мы получили и в категории больных с показателем остроты зрения 0,1–0,2, у которых после проведения анти-VEGF терапии этот показатель повысился до 0,8. А в группе А — лишь до 0,2–0,3. Отчетливо видны явные преимущества применения анти-VEGF — препарата («Эйлеа»).

Полученные результаты более наглядно представлены в таблице.

Важным также отмечаем длительность пребывания больного в стационаре. Если в группе А пациенты вынуждены находиться на лечении 10 дней, то пациенты группы А находятся в клинике лишь 3–4 дня. Сами больные отмечали субъективные преимущества интравитреального введения препаратов: нет необходимости «терпеть» довольно «неприятные» болезненные процедуры при парабульбарном, ретробульбарном введении лекарственных средств. А пациенты группы В совершенно не испытывают болезненных ощущений при введении в полость стекловидного тела препарата «Эйлеа».

При исследовании поля зрения выявлено расширение границ поля зрения на 10–15 градусов и в группе А, и в группе В. Значительной достоверной разницы не выявлено.

Наиболее частыми неблагоприятными реакциями, отмечавшимися не менее чем у 5% пациентов, получавших препарат, были конъюнктивальное кровоизлияние (27%),

боль в глазу (10%). Таких грозных осложнений, как отслойка стекловидного тела, сетчатки, катаракта, «мушки» перед глазами и повышение ВГД отмечено не было.

Своевременное введение препарата «Эйлеа» позволило получить явное улучшение остроты зрения в группе В (пациенты, получавшие анти-VEGF-терапию), сохранить зрительные функции и работоспособность у этой категории пациентов. Особенно это было отмечено более, так сказать «молодыми», пациентами 50-летнего непенсионного возраста, которые высоко оценили возможность сохранения трудоспособности и возможности вернуться после лечения на рабочие места.

Эти пациенты не направлялись на Медико-социальную экспертизу, им не была определена группа инвалидности. Они имеют возможность длительной и стойкой реабилитации по сравнению с пациентами, которым не проводилась антиангиогенная терапия.

## Заключение

1. Применение препарата ЭЙЛЕА (Eylea) для лечение влажной и геморрагической формы возрастной макулярной дегенерации сетчатки значительно сохраняет и повышает зрительные функции, такие как острота зрения и поле зрения.

2. Пациенты не пенсионного возраста высоко оценивают степень сохранения зрительных функций, высокой трудоспособности и возможности вернуться после лечения на рабочие места.

3. Своевременная антиангиогенная терапия- важный фактор снижения инвалидности при экссудативной и геморрагической формах возрастной макулярной дегенерации, особенно в старшей возрастной группе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bourla D. H., Young T. A. Age-Related Macular Degeneration: A Practical Approach to a Challenging Disease // The American Geriatrics Society. 2006. Vol. 54. P. 1130–1135.
2. Brown D., Michels M., Kaiser P. et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study // Ophthalmology. 2009. Vol. 1. N16. P. 57–65.
3. Ferrara N., Damico L., Shams N. et al. Development of Ranibizumab, An Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Antigen Binding Fragment, As Therapy For Neovascular Age-Related Macular Degeneration // Retina. J. Retinal and Vitreous Diseases. 2006. Vol. 26. N8. P. 859–870.
4. Heier J., Brown D., Chong V. et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration // Ophthalmology. 2012. Vol. 119. P. 2537–2548.
5. Malik D., Tarek M., del Carpio J. et al. 2014 Safety profiles of anti-VEGF drugs: bevacizumab, ranibizumab, aflibercept and ziv-aflibercept on human retinal pigment epithelium cells in culture // Br J Ophthalmol. 2014. Vol. 98. Suppl 1. P. 11–16.
6. <http://fb.ru/article/295108/vozrastnaya-makulyarnaya-degeneratsiya-prichiny-i-lechenie>

© Умарова Хадиджат Эдуардовна (umarova70@yandex.ru), Тлупова Тамара Гумаровна (ttlupova@gmail.com),

Мидов Артем Заурбекович, Иругова Эльмира Залимхановна, Теуважукова Диана.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

## НАШИ АВТОРЫ OUR AUTHORS

**Anzorov V.** — PhD in Biology, professor, Chechen state university

**Baiseitov G.** — Federal state military educational institution of higher education «Military Academy of communications. Marshal of the Soviet Union S. M. Budyonny» (Saint Petersburg)  
bayyseitov.ganinurgalievich@rambler.ru

**Bekeyeva S.** — Eurasian National University named after L. N. Gumilyov, Astana, Kazakhstan  
alima77764@mail.ru

**Beyshegaliev A.** — Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Department Propedeutic surgery, Kyrgyz State Medical Academy, National Hospital of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek  
alymkadyr@bk.ru

**Drozdov A.** — Federal state military educational institution of higher education «Military Academy of communications. Marshal of the Soviet Union S. M. Budyonny» (Saint Petersburg)  
das280574@yandex.ru

**Dumchenko N.** — Researcher of Federal Budgetary Research Institution «State Research Centre of Virology and Biotechnology «Vector» of the Federal Service for Surveillance in Consumer Rights Protection and Human Well-being, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation  
Dumchenko@vector.nsc.ru

**Gerasimova A.** — Student Kaluga branch of the Federal state budgetary educational institution of higher education «Moscow state technical University named after N. U. Bauman (national research University)»  
Annklg@yandex.ru

**Guryev V.** — Doctor of medical Sciences, Professor, Moscow state University of medicine and dentistry named after Evdokimov, Head of the center of traumatology and orthopedics, traumatologist-orthopedist of the highest qualification category  
drguryev@mail.ru

**Irugova E.** — Kabardino-Balkarian State University im.H.M.Berbekova

**Isakov E.** — Federal state military educational institution of higher education «Military Academy of communications. Marshal of the Soviet Union S. M. Budyonny» (Saint Petersburg)  
isakoveenic@gmail.com

**Ivanov L.** — Post-graduate student, Moscow state University of medicine and dentistry named after Evdokimov  
dderca@mail.ru

**Karyagina E.** — City Hospital № 15, St. Petersburg  
rosa07@yandex.ru

**Kryvtsov S.** — Federal state military educational institution of higher education «Military Academy of communications. Marshal of the Soviet Union S. M. Budyonny» (Saint Petersburg)  
staskriv@mail.ru

**Larionov A.** — Candidate of Biology, Assistant Professor of the FGBOU VO «Kemerovo State University»  
alekseylarionov09@gmail.com

**Magomadov V.** — Chechen State University (Grozny)  
vmagomadov@gmail.com

**Masyuk V.** — Candidate of technical Sciences, associate Professor at Kaluga branch of Federal state budgetary educational institution of higher professional education «Moscow state technical University named after N. U. Bauman (national research University)»  
masuyk77@mail.ru

**Medov A.** — Kabardino-Balkarian State University im.H.M.Berbekova

**Morjakina S.** — PhD in Biology, associate professor, Chechen state university  
s.moriakina@yandex.ru

**Myakotin A.** — Federal state military educational institution of higher education «Military Academy of communications. Marshal of the Soviet Union S. M. Budyonny» (Saint Petersburg)  
aleksandrmyakotin@gmail.com

**Nikitin V.** — Doctor of medical sciences, Military – Medical Academy C.M. Kirov  
vladimiryn@mail.ru

**Niyazov A.** — Doctor of the Department of Abdominal Surgery of the United Territorial Hospital of Zhayilsky District, Graduate student at the Department of Propedeutic surgery, Kyrgyz State Medical Academy, National Hospital of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek  
egoist8787@mail.ru

**Omarova A.** — Therapist, FKUZ MESP of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation on RD, the applicant of the FSBEI of HE «Dagestan State Medical University» of the Ministry of Public Health  
omarova559@mail.ru

**Orekhov S.** — Senior lecturer, Kaluga branch of Federal state budgetary educational institution of higher professional education «Moscow state technical University named after N. Uh. Bauman (national research University)»  
serg31057@mail.ru

**Osmonbekova N.** — Cand. of Med. Sci., Assistant of the Department Propedeutic surgery, Kyrgyz State Medical Academy, National Hospital of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek  
jandangani@mail.ru

**Pylynskiy M.** — Federal state military educational institution of higher education «Military Academy of communications. Marshal of the Soviet Union S. M. Budyonny» (Saint Petersburg)  
pylinskii.maksim@mail.ru

**Semelev V.** — Candidate of medical sciences, associate professor, Military – Medical, Academy C.M. Kirov  
vsemelev@yandex.ru

**Shinetova L.** — Eurasian National University named after L. N. Gumilyov, Astana, Kazakhstan  
Lyazzat\_daniar@mail.ru

**Sukhina I.** — Candidate of medical sciences, Military – Medical Academy C.M. Kirov  
kinya2000@mail.ru

**Teuvazhukova D.** — Kabardino-Balkarian State University  
im.H.M.Berbekova

**Tlupova T.** — Candidate of medical sciences, associate professor, Kabardino-Balkarian State University  
im.H.M.Berbekova  
ttlupova@gmail.com

**Troshkin K.** — Student Kaluga branch of the Federal state budgetary educational institution of higher education «Moscow state technical University named after N. Uh. Bauman (national research University)»  
tr\_konst@bk.ru

**Tyrenko V.** — Doctor of medical sciences, Military – Medical Academy C.M. Kirov  
vadim\_tyrenko@mail.ru

**Umarova K.** — Candidate of medical sciences, The main bureau of medical and social expertise in the Kabardino-Balkarian Republic  
umarova70@yandex.ru

**Uspenskaya O.** — Candidate of medical sciences, Leningrad regional Clinical, St. Petersburg  
o.uspenskaya@mail.ru

**Voloshin S.** — Candidate of medical sciences, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology  
servolos@gmail.com

**Yarygin N.** — Doctor of medical Sciences, corresponding member of RAS, Professor, Moscow state University of medicine and dentistry named after Evdokimov  
dom1979@yandex.ru

**Yurkin A.** — Candidate of medical sciences, assistant, Military – Medical Academy C.M. Kirov  
carotis1956@mail.ru

## Требования к оформлению статей, направляемых для публикации в журнале



Для публикации научных работ в выпусках серий научно-практического журнала «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики» принимаются статьи на русском языке. Статья должна соответствовать научным требованиям и общему направлению серии журнала, быть интересной достаточно широкому кругу российской и зарубежной научной общественности.

Материал, предлагаемый для публикации, должен быть оригинальным, не опубликованным ранее в других печатных изданиях, написан в контексте современной научной литературы, и содержать очевидный элемент создания нового знания. Представленные статьи проходят проверку в программе «Антиплагиат».

**За точность воспроизведения дат, имен, цитат, формул, цифр несет ответственность автор.**

Редакционная коллегия оставляет за собой право на редактирование статей без изменения научного содержания авторского варианта.

Научно-практический журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики» проводит независимое (внутреннее) рецензирование.

### Правила оформления текста.

- ◆ Текст статьи набирается через 1,5 интервала в текстовом редакторе Word для Windows с расширением “.doc”, или “.rtf”, шрифт 14 Times New Roman.
- ◆ Перед заглавием статьи указывается шифр согласно универсальной десятичной классификации (УДК).
- ◆ Рисунки и таблицы в статью не вставляются, а даются отдельными файлами.
- ◆ Единицы измерения в статье следует выражать в Международной системе единиц (СИ).
- ◆ Все таблицы в тексте должны иметь названия и сквозную нумерацию. Сокращения слов в таблицах не допускаются.
- ◆ Литературные источники, использованные в статье, должны быть представлены общим списком в ее конце. Ссылки на упомянутую литературу в тексте обязательны и даются в квадратных скобках. Нумерация источников идет в последовательности упоминания в тексте.
- ◆ Литература составляется в соответствии с ГОСТ 7.1-2003.
- ◆ Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

### Правила написания математических формул.

- ◆ В статье следует приводить лишь самые главные, итоговые формулы.
- ◆ Математические формулы нужно набирать, точно размещая знаки, цифры, буквы.
- ◆ Все использованные в формуле символы следует расшифровывать.

### Правила оформления графики.

- ◆ Растровые форматы: рисунки и фотографии, сканируемые или подготовленные в Photoshop, Paintbrush, Corel Photopaint, должны иметь разрешение не менее 300 dpi, формата TIF, без LZW уплотнения, CMYK.
- ◆ Векторные форматы: рисунки, выполненные в программе CorelDraw 5.0-11.0, должны иметь толщину линий не менее 0,2 мм, текст в них может быть набран шрифтом Times New Roman или Arial. Не рекомендуется конвертировать графику из CorelDraw в растровые форматы. Встроенные - 300 dpi, формата TIF, без LZW уплотнения, CMYK.

По вопросам публикации следует обращаться к шеф-редактору научно-практического журнала «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики» ( e-mail: [redaktor@nauteh.ru](mailto:redaktor@nauteh.ru) ).

